

天然植物資源を元にした新規医薬リード化合物の創製に関する研究	平成20(2008)年度	関田 節子 (徳島文理大学 香川薬学部)	創薬資源としての利用を目的として北海道、筑波、種子島の薬用植物資源研究センターが保有する国内外の植物資源を材料に、有用植物の生理活性、活性化合物の特定、作用メカニズムの検討を進めている。初年度に行ったメタボリックシンドローム関連及び抗酸化活性、免疫プロモーター抑制、チロシナーゼ抑制、抗グアイホシン毒性、抗感染症(抗原虫)活性等広範囲な生物活性評価の結果を受けて、今年度は強い活性が見えたものに関して生理活性成分の精製単離、構造解析を行った。	アンジオテンシン転換酵素阻害活性を示したミヤンマー産生薬Aから新規フラボノイド配糖体2種を得た。DPPH法でも赤血球法でも極めて強い抗酸化活性を示したポリビブア産の生薬Bからは、既に本手法において強い活性を示すカテキン以外に4種のフラボノイド化合物の構造決定を行った。コレステロール吸収抑制作用を示した種子島産植物から4種の「モノアミン」配糖体を明らかにした。薬用植物資源研究センターが保有しているコナマリ <i>Sipanea cantoniensis</i> マルメーゼ阻害活性を示し、活性成分としてコナーニ酸をアシル基とするフラボノイド3種の構造を明らかにした。抗感染症(抗原虫)活性については <i>in vitro</i> 活性試験により活性本体として、ペルー産生薬 <i>Barbacoa</i> から2種の新規スチルベン化合物及びフラバン化合物、バキスタン産 <i>Withania coagulans</i> , <i>Artemisia scoparia</i> , <i>Cousini stoksii</i> から、それぞれ新規ウイザライド誘導体12種、新規構造1種を含むペルベン6種、新規4種と構造未決定の2成分を、ミヤンマー産 <i>Tectona grandis</i> から新規ベンゾキノンを示した。また、 <i>in vivo</i> 試験でも活性を示したペルー産生薬 <i>Mitol</i> についてはELISA法を用いた炎症性サイトカインの検定法の適用を考案中である。(注：一部の植物に関しては特許取得等の理由により学名を非公開としアルファベットでの記載とした)	強い活性構造を示した植物から活性成分を単離し構造を明らかにした。これらの化合物について受容体におけるバインディング等を検討し活性メカニズムを明らかにする。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 創薬基盤推進研究 (生物資源・創薬モデル動物研究)	10,000,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
心筋細胞死誘導による心不全発症の新規モデルマウスの開発	平成20(2008)年度	赤澤 宏 (千葉大学大学院医学研究科循環器病態医学)	わが国では生活習慣の欧米化や高齢化にもいえない心不全患者が増えているが、心不全の予後は依然として不良であり、心不全に対する創薬のニーズは非常に高い。創薬研究には、標的分子の同定や薬効試験、安定性検定のためにモデル動物が必要である。本研究の目的は、心筋細胞死誘導による心不全発症のモデルマウスを確立し、創薬に役立てることである。	Chicken β -actinプロモーター/サイトメガロウイルスエンハンサーの下流に、loxP配列で挟まれた β -galactosidase遺伝子、その下流にc-HproHB-EGF遺伝子を組み込んだトランスジーンを作製した。このトランスジーンが培養細胞系で機能することを確認し、トランスジェニックマウスの作成を行った。しかし、得られた25インコントランスジェニックマウスでは、トランスジーンが発現し問題点が見つかっていた。しかし、再度マウクローニングを行うことで、プロジェクトを推進できるものと考えられている。また、タモキシフェン投与により心筋特異的にCre発現誘導できるMerCreMerマウスにおいて、Cre/loxP系を介した遺伝子ノックアウトシステムを構築するためのタモキシフェン投与プロトコルの最適化を行った。さらに、既に作製済みのDTIによる心不全モデルマウスにおいて、アンジオテンシンII受容体ブロック投与により心臓リモデリングが抑制されることが示された。現在作製中の新規モデルマウスにおいては、薬物治療の評価にさらに有用性を発揮すると期待される。	DT投与により心筋細胞死を特異的に、さらに任意にコントロールすることが可能な新規モデルマウスの作製を行っている。DT受容体の発現誘導のためのタモキシフェン投与プロトコルを確立した。このモデルマウスは薬物治療の効果判定に有用であると期待される。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 創薬基盤推進研究 (生物資源・創薬モデル動物研究)	10,000,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ナノサイズメーキングを活用した次世代創薬アプローチ	平成20(2008)年度	盛 幸三 (東海大学 医学部基礎医学系)	本研究の目的はがんや循環器疾患の分子標的薬の開発に向けて、1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系の開発、II分子機能を並行メーキングで評価する技術に応用した薬効スクリーニング系の開発を推進することである。	I.タンパク構造解析に基づく薬剤設計/探索(創薬スクリーニング)(1)創薬標的タンパクの構造解析標的タンパクの構造解析に関しては、ヒトADAMファミリーホモログ分子3つ(VAP1, VAP2B, RVV-X)の構造を決定した。VAP1, VAP2Bの構造解析からADAMファミリータンパクの基本構造であるM, D, C, 3つのドメインがC型型の分子構造を形成し、Dドメインの一部である超可変領域が基質認識部位である可能性を示した。血液凝固因子(factor X)の活性を示すRVV-Xの構造からは、HVRを介して連続したタンパク様の経路がfactor Xを補正する機構を提示した。ヒト心筋トロポニンCドメインについて、より精度の高いオクタドーム分解の構造モデルを得た。(2)タンパク構造解析に基づく阻害剤の発見(創薬標的タンパク(CHP2)を標的として阻害剤を開発した。I)NHEI1とその制御因子の創薬標的としてのバリテーションの検定、2)構造に基づく薬物スクリーニング、3)NHEI1と相互作用する新規創薬標的候補分子の発見という3本柱で研究を行っている。II.標的分子機能メーキング技術・薬効スクリーニング系の開発血管新生への薬物評価系として血管特異的なGFP発現Zebra fishの有用性を確認した。Zebra fishを用いたチロシン族糖酸化酵素遺伝子PTP11(SHP2)のスクリーニング系を開発し、SHP2阻害薬のスクリーニング系を実施した。SHP2は腎癌のヘリコクターピロリとのCaA蛋白質と結合することから、その阻害物質は有望な創薬候補となる。	創薬スクリーニング系と薬効評価スクリーニング系を併せて確立することで、研究機関主導の薬物創製に貢献。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究 (ノメディン研究)	39,813,000	胃腸	SHP2	阻害剤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
種々の γ 線放出核種を用いた早期疾患診断プローブの開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージング	平成20(2008)年度	榎本 秀一 (独立行政科学研究科 放射線化学研究所 仁科加速器研究センターメタロミクス研究ユニット)	本研究は、複数分子同時イメージング用新核医学核種合成と新プローブによるGREI多核種同時イメージング4)実用化のための基礎医学研究と他モダリティとの比較・装置開発と検証)GREIによる複数分子同時イメージングと改良2)Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングと改良	・新核医学核種の探索と新プローブの創製1)核種製造技術の確立と多核種同時イメージング用新核医学核種の探索2)新プローブによるGREI多核種同時イメージング4)実用化、EGFR高発現腫瘍A431株移植マウスを用いた動物用PETとGREIによる腫瘍イメージングに成功。4)64Cu標識により同一個体内の既存マダリイEGREIの正確な比較を可能にした。装置開発と検証1)線後方散乱補正の実装、スベクトロスコピーによる回路安定性の向上を実現。GREI高解像度化のため高精度 γ 線相互作用位置測定法を開発。高感度化のため γ 線トラッキング法により検出率約3-5倍感度向上を実現。2)検出器配置最適化トリガロジックの改良によりエネルギー線コンプトン散乱事象検出効率を向上。	本年度は理研OMISにおける64Cu製造に成功し、新プローブ合成への供給ができた。新プローブ創製は、DOTAによる抗体分子のプロト化を行い、複数分子腫瘍イメージングにおける抗体分子利用の有効性を証明した。また糖尿病モデルマウスの脂肪組織から糖尿病、炎症のイメージング候補となる2つのバイオマーカー遺伝子を同定した。また64Cu標識プローブによりPET、GREIの正確な比較を実現し、プローブ探索、装置開発の効率化が図れた。GREI開発として昨年度明らかとなった γ 線後方散乱の影響や回路安定性について解決し、また各要素技術開発により高解像度・高感度化に成功した。Si/CdTeコンプトンカメラの改良にも成功した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究 (ノメディン研究)	47,000,000	糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
実学的医学教育・研究拠点育成	平成20(2008)年度	里見 道(国立大学法人東北大学 病院)	本研究事業の目的は、医学士をベッドサイドにたもたすための研究推進と、そこに至る過程に存在する様々な障害を克服できる人材を養成することである。	以下の4項目について研究を行った。1. 医学研究センターの設立2. 出口を見据えた15の単軌的医学融合シーズの創出3. 企業が大学に求める実学的教育体制に関する調査4. 目的志向型の医学教育システムの構築	本年度、新たに15の有望な医学融合シーズを立ち上げ、そのシーズ研究に医学士を志す若者、企業の若手研究者が加わり、教育と研究の連携体制を確立することができた。今後、これらのシーズのうち少なくとも1つ以上を未来医学教育推進センターにおける探索的臨床研究へ移行させることを目標とし、さらに本申請事業終了後3年以内に1件以上が医療機器認定あるいは高度医療制度認定を取得することを目指す。教育システムに関しては、本年度は企業研究者を含めた医学研究者が医療現場に立ち入るための刷新かつ実用的なプログラムを試験的原案を作成した。このように、本研究事業の最終目標である「研究室からベッドサイド」までの目的指向教育システム構築に向け、本年度は「研究室・医療従事者・患者」の三位一体の組織作り(ハコ作り)を達成した。今後、成果を検証する仕組みを検討する必要があると思われ。	1. 医学研究センターを設立した。医学研究センターの開設によって、人材育成、研究、連携の有機的連携が構築され、実学的医学教育を実施する研究・教育の拠点が整備された。2. 社会への還元という出口を見据えた、実学的医学の実現を目指す15の単軌的医学融合シーズを創出した。3. 企業が大学に求める実学的教育体制に関する調査を行い、実学的教育システムを実現していくには企業との連携が不可欠であり、そのためには企業目標の高い提案力・多様なニーズに対するフレキシブルな個別対応・一元化された窓口体制・臨床研究や治験における審査面での高い対応力などが求められていることが判明した。4. 工学系研究者および技術者に、臨床研究の基本原則を、予防医学、内科学、外科治療学、障害科学の視点から包括的に教育する目的志向型の医学教育システムを構築し、研修生募集の体制を整備した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究 (医工連携研究)	61,069,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<p>多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担うリサーチセンターの整備</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>武林 亨(慶應義塾大学医学部)</p>	<p>大学医学部・病院として新しい高度先進医療と画期的創薬に寄与する治験・臨床研究実施体制を確立すること、および質の高い研究実施支援体制(人材育成システム・データ管理体制・信頼性保証体制)の整備を行い、治験・臨床研究の担い手となる治験を含む臨床研究の研究者、研究支援人材の育成を図る。</p>	<p>以下の6つの観点から取り組みを行った。(1)治験・臨床研究の実施・実施支援体制の整備(2)治験・臨床研究の体制・効率の改善(3)データ管理システム等の開発・導入(IT化の促進)(4)人材育成(5)信頼性保証体制の整備・密着活動(6)国際共同治験・医師主導治験・質の高い臨床研究への取り組み</p>	<p>教育・人材育成については、初年度から実施してきた臨床研究入門コース(2日間)を継続し、産官学からの参加者を含む約130名の参加があった。さらに、米国Minnesota大学から講師を招き、「臨床研究・治験活性化のためのセミナー—研究支援体制とIRB活動を中心に」を開催した。治験関連の諸手続きの効率化はほぼ軌道にのり、治験研究者のinitial contactはIRB承認まででは1-2月前後で準備は完了している。これに加えて、実際の治験開始までに必要となる諸々の具体的な診療・検査関連の準備についても、治験打診の時点から、IRB承認への手続きと並行して、CRC、治験責任医師、依頼者間で下準備をあらかじめ進めるようになりつつある。治験・パナールシステムの開発も進め、被験者候補検索、実施可能性調査、被験者組み入れ予測など、臨床試験の効率化と活性化に寄与し得るシステムを構築した。また、質の高い臨床研究実施のための支援も継続して実施し、客員教員として製薬企業の臨床開発部門で大規模治験の生物統計解析に携わる中堅統計家として要請し、従来からの研究デザインに対する臨床疫学的支援に加え、生物統計に関する支援も実施した。さらに、中小児がんを主導臨床研究のためのデータ管理システムを開発し、導入を行い、複数の臨床研究で使用を開始した。これらの臨床研究で採用された。これらによる臨床試験の実施は延べ181件から197件と16件、実施例数は延べ120件から128件と8件増加し、国際共同治験は5件増加した。EDCシステムによるe-CRF入力は12%増加し、ハード面への対応状況も、新たな負担なく既に院内にある設備を用いての対応可能へと改善した。</p>	<p>以上の活動により、中核病院としての目標に掲げられた機能整備、充実を推進した。</p>	<p>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費)</p>	<p>77,987,000</p>
<p>小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>中村 秀文(国立成育医療センター 病院・治験管理室)</p>	<p>臨床研究の教育、人材育成、支援、データ管理、審査の体制を確立し、日本全体の小児治験、臨床研究のリーダーシップを取れる環境を整備する。</p>	<p>以下の作業について、組織をあげて取り組み、恒常的な臨床研究基盤を確立する。臨床研究教育体制の整備、臨床研究デザインの指導、生物統計支援体制の整備、データマネジメント体制の整備、審査・管理・有害事象報告体制整備、臨床試験支援体制整備、プロジェクトマネジメント体制の確立</p>	<p>平成18年度に設立された成育医療臨床研究センターについて、さらに毎月の運営委員会の方針を決定しながら作業を継続した。臨床研究教育体制の整備については、医師・生物統計家等の人材育成対象者について、他の若手を指導できるだけの技能を身につけることができたが、より恒常的な体制の整備は平成21年度以降の定員増員を踏まえて行われることとなる。疫学・生物統計については、さらなる定員の増員が必要である。データマネジメントについては、データマネージャーの研修も進み、まずは小児がん領域を中心に実務が進んでいる。管理体制としては実際に監査を実施し、それに基づき体制見直しを進めた。有害事象報告については書式の簡略化等の見直しを行った。監査を行った入試試験で、合格が行われていた引き続き監査を続ける必要がある。臨床試験支援についてはCRCの研修も進み、臨床試験の支援を継続し、臨床研究計画検討会なども実施した。また多施設での薬物動態試験の実施や、企業の施設選定支援など、治験の拠点医療機関と具体的な連携によるネットワーク構築の取り組みも進んでいる。4プロジェクトについてプロジェクトマネジメントを進めている。このように、日本全体の小児治験・臨床研究のリーダーシップを取れる環境の整備について、その根幹となる人材育成と、ネットワークの基礎の整備は行われた。今後、「新たな治験活性化5カ年計画」の残りの3年間で、世界と連携した小児臨床試験・治験ネットワークの構築を進めると同時に、日本全体の小児治験・臨床研究のリーダーシップを取れる環境を本格的に整備したい。</p>	<p>日本全体の小児治験・臨床研究のリーダーシップを取れる環境の整備について、その根幹となる人材育成と、ネットワークの基礎の整備が終了した。</p>	<p>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費)</p>	<p>62,951,000 小児がん</p>
<p>小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>中川 雅生(滋賀医科大学 医学部附属病院 治験管理センター)</p>	<p>小児の臨床研究を推進するため、臨床研究に精通した医師や治験コーディネーター(CRC)等の人材育成と環境整備に向けた教育プログラム作成を目的として研究を企画した。</p>	<p>1.滋賀医科大学の医学生を対象に、治験に関する知識とイメージを具体化させることを目的に実施した治験支援部門での臨床実習の効果を評価した。医学生が研修内容を短時間で理解できるよう作成した実習教材の有用性について評価した。滋賀県下の小児科医を対象に小児治験を企画し、実施した。さらに小児治験に対する医師の意識調査を全国規模で実施した。2.CRCが小児科の臨床生で得た知識が、小児治験のプロトコルや同意説明文書を作成する上で有用か検討した。3.小児の治験参加の促進因子と抑制因子を抽出するため、小児と保護者を対象に小児治験に対する意識調査を実施し、さらに小児治験に参加中の保護者の社会心理的側面を調査分析した。</p>	<p>1.臨床実習部門での臨床実習と統計学の知識は医学生が講義で得た知識を具体化し、臨床研究に取り組みを高める上で効果があると評価できた。滋賀治験ネットワークを利用した小児治験に多くの応募があったことから、小児科医への継続的な啓発は医薬品開発と治験に対する意識を高めたと考えられた。小児医療に従事する医師の多くは小児用医薬品が十分でないことを認識し、臨床研究の重要性を理解しているが、実際に臨床研究に取り組んでいるのは経験が豊富な医師であり、若手の医師が臨床研究に従事できる教育と環境整備が必要であることが明らかになった。2.CRCが小児科の講義で得た知識と実際の支援は、プロトコルや同意説明文書の適切性を評価する上で有用であった。3.子どもと保護者の小児治験参加促進因子として、貢献したいという意識や新薬開発への期待感、さらに不安を感じにくい性格や日常生活の安定感や幸福感があつた。不安や恐怖は大きな抑制因子であった。小児と保護者の不安を軽減するための介入が必要と考えられた。</p>	<p>1.臨床研究に精通した医師の育成には、医学生から卒後の段階に応じて継続する臨床研究の教育プログラム構築が必要である。2.小児を専門とするCRC育成には、聴講生等、系統的に小児科の知識が得られる機会を備えた教育プログラムが有効である。3.小児治験の活性化には小児と保護者の不安を軽減するための介入が必要で、そのための人材育成と資材開発が急務である。</p>	<p>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費)</p>	<p>15,350,000</p>
<p>多施設共同臨床研究を推進するための戦略的国内外ネットワーク整備とそれを担う人材育成</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>相澤 好治(北里大学医学部)</p>	<p>北里大学が我が国の治験の中核拠点として機能していくためには、これまで蓄積されたリソースを最大限に利用すること、その特色を生かして他の拠点との差別化を図るとともに、さらに他の拠点との連携により互いの不足している部分を補う必要があると思われる。即ち、北里大学の有する、アジアで唯一の第1、II相施設、グローバル試験を含む多数の多施設共同試験に關わっているデータセンター、附属四病棟の持つ多様かつ多数の患者を最大限に利用する学内基盤を作り、これを基に国際共同試験を主とする中核拠点を目指すことを目的とする。</p>	<p>臨床研究センター 研究情報センター、バイオエッセンスセンターからなるAROの構築を開始する。また、この施設に所属する人材の育成を行い、研究終了後には事業化するに十分な規模を持つ臨床研究を行うことが可能である組織体とする。</p>	<p>治験および臨床研究の現状分析、四病棟の患者情報を共有し治験の効率化を進めるための情報システムインフラ整備、臨床研究者を中心とする人材育成、これらを推進するための組織体である医学部附属臨床研究センターの運営を推進し、以下の項目を実施した。(1)四病棟における治験手続きの簡素化および統一化、窓口の一本化の準備(2)治療費用の統一化と関係部門への配分方法の検討:治験実施のインセンティブ向上(3)病院情報活用のためのシステム開発:臨床研究推進と治験効率化(4)中央IRB設置のための準備:各病院に存在するIRBを統合し迅速化を図る(5)ARO設置のための事業化計画の検討(6)上記を進めるための治験体制整備委員会の発足(7)中国、韓国との共同臨床薬理試験の開始(8)オランダ・ユトレヒト大学との教育および研究連携(9)臨床研究推進グループの設置:各臨床科より担当医師を選任し臨床研究および治験の重点領域を検討(10)臨床研究セミナー:臨床医、看護師等を対象に臨床研究方法についてのセミナーを計9回実施した。これらは一部テレビ会議システムにより相模原、白登、北本地区を中継して行った。</p>	<p>今後、さらに研究基盤整備を行うことにより、1)臨床研究の推進、2)治験実施の効率化(達成率向上および実施期間短縮)、3)国際共同試験の実施、4)効果的に行う環境が整備される。</p>	<p>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費)</p>	<p>78,149,000</p>
<p>グローバル早期臨床試験推進のための大学附属臨床研究ネットワーク構築の基盤整備研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>大橋 京一(大分大学医学部附属病院臨床薬理センター)</p>	<p>我が国のドラッグラグが社会問題になっており、この解消のためには、グローバル早期臨床試験を我が国で積極的に進める体制整備が求められている。本研究では日本国内で臨床薬理専門施設を待たず、臨床薬理学教育と研究実績を豊富に持つ6大学病院(大分大学、臨床薬理学教育と研究実績を豊富に持つ6大学病院(大分大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、北里大学真病院、昭和大学、愛媛大学)が共同してネットワークを形成し、アジアと連携しながら、アジア臨床試験ネットワークを構築する。その結果として、早期臨床試験の方法論をグローバルな視点から探索し、我が国におけるグローバル早期臨床試験の活性化を目指す。</p>	<p>具体的な基盤整備は以下のとおりである。(1)国内外との共同試験実施に即座できる一元化された事務局の設立・整備(2)ネットワークを結ぶweb上で統一したデータマネジメント・システムの構築(3)迅速で効果的な有害事象報告システムの構築(4)フェロニッシュ制度を創設し、教育プログラムを構築することにより、臨床薬理試験に精通した専門スタッフの育成(5)治験中核病院と拠点病院との連携(6)市民公開講座、セミナー、ホームページ、DVDを通じた活動の周知</p>	<p>平成20年度の研究事業の成果としては、グローバル早期臨床試験を推進するための大学病院ネットワーク(J-OLINET)において、日米共同第1相試験や国際POG試験を開始したほか、昨年度MOUを締結した韓国臨床試験ネットワークとの共同試験も具体的に進行している。中国済南大学附属和利病院とも協力関係(MOU)を締結した。さらに香港・シンガポールとも協力関係を結ぶ予定であり、アジアにおける共同試験体制の構築を進めている。さらに大分大学附属医学部病院に国立大学病院初となる国際共同治験に対応できる早期臨床試験実施専用病棟を含む総合臨床研究センターを創設した。また、フェロニッシュ制度において、on the job trainingでのフォローの育成を行った。治験支援システムを導入し、治験のIT化を推進した。</p>	<p>本研究事業によってJ-OLINETが設立された。今後、これまでに構築した体制整備をさらに進め、我が国におけるグローバル早期臨床試験の充実を図り、ドラッグラグの解消に寄与し、画期的な新薬が出来るだけ早く患者の元へ届くためのニーズに応えられるものと期待される。</p>	<p>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費)</p>	<p>71,188,000</p>

<p>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</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>齋藤 康(国立大学法学部附属病院)</p>	<p>臨床研究の中心的役割を担うためAROの設置が不可欠であり以下を実施する。(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</p>	<p>(1)医師、法律家、生物統計家等11名を固定型人材として雇用し、臨床研究に関する講義を実施した。(2)臨床研究を行う院内職員を対象とした講義を実施した。オンラインを準備し臨床研究経路を定例化した。(3)研究者会議を毎月開催し院内臨床研究基盤整備推進委員会を発足した。臨床試験部はARO推進室を設置し固定型人材を配置した。(4)症例データ管理システムを運用し統計コンサルテーションを開始した。モニタリング手順書及び監査手順書を整備した。(5)シニア評価専門部会を開催し3研究について助言・評価した。(6)IRB委員研修を実施し医学系倫理委員会連絡会議を定期開催した。利益相反システムの確立。疫学研究の情報公開体制の整備、試料保管マニュアルの作成を行った。(7)被験者登録割付システムの導入を臨床試験症例データ管理システムと連動して実施し最小化による動的割付機能を追加開発した。固定型および流動型人材育成として院内及び院外の医療関係者の一貫した教育を行った。若い世代の疫学活動として中学生を対象に臨床研究に関する授業を行った。自主臨床試験及びTRが増加し基盤整備が進んでいると考える。研究の2年目として計画していた目標をほぼ達成できたと言える。</p>	<p>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経費)</p>	<p>65,940,000</p>		
<p>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</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>三好 出(国立精神・神経センター治療管理室)</p>	<p>当研究は臨床研究の基盤である人材・ネットワーク等を、精神科・神経内科領域で医師主導治験などの臨床研究を企画・実施することを通じて創出するものである。</p>	<p>1)生物統計家など専門家を配置したうえで、治験を含めた臨床研究全体を支援する「トランスレーショナルメディカルセンター」を組織した。2)医師2名、CRC4名、遺伝カウンセラー1名、医療事務員1名を雇用・育成し、臨床試験セミナー・倫理セミナーなどを開催した。3)プロトコル作成の支援を行うチームの整備、EDCを用いたデータセンター機能を備えた。4)外部機関に当センターの客観的評価を依頼し、試験・研究の円滑なコーディネーションを行うための具体的な目標を設定した。5)介入試験プロトコルの形成を作成。CRP4#39N(Clinical Research initiative in Psychiatry and Neurology)の設立、ホームベーンを2つの構想を行った。また、製薬企業出身者を顧問に加え、国際共同治験実施を実施するための製薬企業との連携を開始した。精神・神経疾患領域における臨床研究の企画、実施支援を行ったためのインフラとなるトランスレーショナルメディカルセンターを本研究所において構築している。臨床研究には医療、科学のみならず、財務、法律など他職種に渡る支援人材、多大な資金と時間を要する。米国においてもこの構築に10年以上の年月を要しており、しかも、人材・資金共に豊富なハーバード大学、ジョンズホプキンス大学などと、ミネソタ大学など条件の異なる施設では発展過程も異なり、当施設は後者と比較的近似した発展過程をたどっていることがわかった。従って、一定数の資を担保した臨床研究を実施するための体制を作っていくには企業主導である治験を中心として一定の人材・組織・資金を確保し、そこから次第に研究者の主導する臨床研究へと支援の幅を広げていくことが成功確率の高い方法であると考える。</p>	<p>トランスレーショナルメディカルセンターを中心組織として教育、企画、実施支援の引き続き強化していく必要がある。また外部施設とのネットワーク、連携を通じてさらに作業を進めていきたい。</p>	<p>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経費)</p>	<p>61,833,000</p>	
<p>国産新規ウイルスペクターを用いた重症虚血性脳卒中に対する新GCP準拠遺伝子治療臨床研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>米満 吉和(国立大学法人九州大学大学院医学部消化器・総合外科学・遺伝子治療臨床研究準備室)</p>	<p>本研究は、全く新しい概念に基づく国産新規ウイルスペクター(組換えセンダイウイルス・SeV)による、慢性動脈硬化症(重症虚血性脳卒中)に対するPhaseI-II相臨床研究であり、具体的に以下を目的とする。1. 国産ウイルスペクター-SeVの臨床上の安全性の確認 2. 効果を示すと考えられる用量の確認 3. 新GCP準拠臨床研究による第I-II相臨床データの集積 本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象とし3年で完了を目標とする。その後は後期治験へ移行し、製剤化を目指す。</p>	<p>臨床研究はオープンラベル、用量漸増式試験であり、第I、II相に相当する。4段階の投与量を設定、投与後1ヶ月の経過観察において3人の患者に問題がないことを確認後、第三者委員会の判定によりステージアップする。</p>	<p>本年度は第3ステージの投与が実施され、報告書作成時点(2009.3末日)で6ヶ月の観察期間を終了した。症例番号304、通算7例目 本被験者(Fontaine III度)においては、安静時疼痛の消失ならびに歩行距離の延長、趾尖脈波の出現などが観察されている。これらの改善項目は、9ヶ月経過した現在も維持されている。症例番号303、通算8例目 本被験者(Fontaine III度)は、以前症例のため患肢(右下肢)第3-5趾を2002年の切断後、次第に安静時疼痛が増強してきた症例である。本症例においては、安静時疼痛の消失が観察されているが、不全麻痺(陈旧性麻痺後遺症)のため歩行機能評価できていない。その他サーモグラフィ上の温度上昇などが観察されている。これらの改善項目は、8ヶ月経過した現在も維持されている。症例番号305、通算9例目 本被験者(Fontaine III度)は、安静時疼痛の消失が速かつかつ過性に観察されたが、投与後3ヶ月後より疼痛が再発した。以後、保存的に経過観察されているが、6ヶ月後の現時点で潰瘍などの新たな病変は見られていない。</p>	<p>第1-3ステージにおいて、厚生労働省へ報告された重篤な有害事象として、本年度は症例登録番号105(第1ステージ、投与後1年9ヶ月)に骨髄異形成症候群の発生を確認した。第三者委員会による検討の結果、これは偶発症と考えることが医学的・科学的に妥当と判断された。その他投与症例全例で、臨床研究に直接起因する有害事象は検出されておらず、第3ステージまでのベータⅠ相は耐容量であり、手技的にも安全に施行可能であることが明らかになった。一部の効能評価項目で症状の改善が見られていることから、一定の効能が期待される。</p>	<p>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(基礎研究)成果の臨床応用推進研究</p>	<p>54,838,000</p>
<p>脂肪細胞由来ホルモン、レプチンのトランスレーショナルリサーチの推進</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>中尾 一和(京都大学医学部内科学)</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、脂質代謝調節作用などを有する。我々はモデルマウスを用いて脂肪萎縮症における糖脂質代謝異常の主な原因はレプチンの作用不足であり、レプチンが脂肪萎縮性糖尿病治療薬として有用であることを明らかにした(Diabetes 50: 1440, 2001)。さらにト組替えレプチンを用いて脂肪萎縮症を対象とした臨床試験を行い、糖尿病や脂質異常症に対するレプチン治療効果(N Engl J Med 351: 615, 2004)、3年以上にわたるレプチン治療の長期効果と安全性を明らかにしてきた(J Clin Endocrinol Metab 92: 532, 2007)。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画期的な治療法の開発に発展するものと期待される。さらに本研究では脂肪萎縮症にとどまらず「生活習慣病を対象としたレプチンのトランスレーショナルリサーチ」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>脂肪萎縮症を対象としたレプチンの医師主導治験の準備を京都大学探索医療センターと協力して行い、治験を実施する。生活習慣病を対象としたレプチンのトランスレーショナルリサーチの一環として今回、糖尿病領域におけるより広範なレプチンの臨床応用を目指して、2型糖尿病におけるレプチンの有用性をモデルマウスを用いて検討した。</p>	<p>我々はこれまでに10例の全身性脂肪萎縮症に対しレプチン治療を導入し、レプチンがインスリン感受性の改善を伴う糖、脂質代謝の改善、インスリン様の臓器である肝臓および骨格筋における脂質含量の低下をもたらすことを明らかにした。またレプチン治療の長期効果と安全性も明らかにした。現在、京都大学探索医療センターと協力し、これまでの症例の報告を作成・集計・解析・モニタリングを行うとともに、治験プロトコルの作成など治験準備を進めている。2型糖尿病モデルマウスをストロブチン(ST2)と高脂肪食(HFD)を食料として作製した。2週間のレプチン持続投与によりST2/HFDマウスの摂食量は抑制され、体重減少も認められた。血糖値、血中中性脂肪、遊離脂肪酸濃度、総コレステロール濃度は有意な低下を示し、肝臓および骨格筋中の中性脂肪含量の低下も観察された。本研究により2型糖尿病におけるレプチンの有用性が示された。</p>	<p>医師主導治験の実施による脂肪萎縮性糖尿病治療薬としてのレプチンの早期確立が期待される。また、2型糖尿病におけるレプチンの新規抗糖尿病薬としての臨床応用が期待される。</p>	<p>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(基礎研究)成果の臨床応用推進研究</p>	<p>66,942,000</p>
<p>シロリムスによるリンパ管筋腫症の第Ⅲ相国際共同臨床試験(MILES trial)</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>中田 光(新潟大学医学部総合病棟 生命科学研究センター)</p>	<p>リンパ管筋腫症(Lymphangiomyomatosis: LAM)は若年女性に罹患し、進行性予後不良の難治性稀少疾患である(15生存率68%)。現時点で有効な治療法はない。本邦で約173例が報告されている。最近、米国で免疫抑制剤シロリムスのI-II相試験が行われ、呼吸機能が改善することが示唆された。07年より国際共同臨床試験が始まっており、新潟大学と近畿中央胸部疾患センターが担当施設として参加している。本研究では、本邦の患者へのシロリムスの有効性と安全性を検証し、QOLの向上をはかる。</p>	<p>我が国の治験申請は、主任研究者フランク・マッコマックがFDA申請した。08年5月に被験者登録が始まり、09年3月までに2例がエントリされた。有害事象は計127件報告されているが、口内炎、下痢、高脂血症など比較的軽微なものである。日米加で米国66例が登録されており、2009年11月20日1月の間に中間解析が行われる予定である。企業による国際共同臨床試験は日米加ともに経験がないが、医師の国際共同研究ネットワークによる国際共同臨床試験は日米加ともに経験がある。実施にあたってさまざまな問題をクリアしなければならなかった。その過程は日米加それぞれが貴重な経験となり、今後このタイプの国際共同臨床試験に活かすことができると考える。</p>	<p>日米加11施設が参加し、第五相国際共同施設試験を実施している。2007年3月?2009年3月までに66例のリンパ管筋腫症の患者が試験登録され、1年間服薬し、1年後の観察の予定である。</p>	<p>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)予備・治療技術開発研究</p>	<p>62,534,000</p>	

<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的エビデンス創出と移植技術の開発研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>谷口 修一 (国家公務員共済組合連合会 産科血液内科)</p>	<p>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。アレルツズマブは、抗CD52ヒトモノクローナル抗体であり、強力なB1a球格阻作用を有し、「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年代後半より臨床試験が行われている。わが国においては、移植領域として限られた分野の稀少医薬品であるために企業開発が乏しく、国民医療の懸念の一つとなっている。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GPIIb/IIIa阻害剤を使用したアレルツズマブの移植前処置としての有効性を検証することを計画した。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。</p>	<p>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一致型HLA-B*57:01を有する患者である。移植前処置は、シクロホスファミド、リシナブ、グラシマブに追加して、アレルツズマブを患者体積あたり0.16、0.2あるいは0.25 mg/kgを6日間併用する(HLA-B一致血腫ドナー以外からの移植の場合は全身照射線量2Gyを追加)。移植後の免疫抑制はシクロスポリンとメトトレキサートの併用で行われ、移植後60日以内の生着不全およびグレードII以上の急性GVHDの発症率として、これらを高リスク症例を成功例と定義する。また、アレルツズマブの血中薬物濃度の検討を行う。目標症例数は、推定用量群として14例(最小)とする(本治験全体の最小目標症例数:17例)。</p>	<p>平成21年3月現在、治験全体の目標症例17例のうち、15例が登録されている。現時点で1例を除く全例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。</p>	<p>目標症例まで、残すと2例である。残り2例については、平成21年度研究期間内に完了することを目標し、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。</p> <p>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・予防・治療技術開発研究)</p> <p>60,000,000</p> <p>移植片宿主病(GVHD)</p>
<p>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</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>山崎 正志 (千葉大学大学院整形外科)</p>	<p>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示すことを基礎研究にて実証してきた。本剤は、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。</p>	<p>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治験審査委員会の承認を得た。対象は急性期脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者である。研究デザインはオープンラベル用量漸増試験で、第1段階はG-CSF 5 μg/kg/日を5日間、第2段階は15 μg/kg/日を5日間、第3段階は15 μg/kg/日を5日間、第4段階は15 μg/kg/日を10日間隔断して投与する。有害事象の有無を神経所見、運動・感覚麻痺の推移、血液・MRI・脳脊液所見の評価を行う。</p>	<p>平成20年度は、急性期脊髄損傷患者(受傷後48時間以内の例)3例、圧迫性脊髄症急性増悪患者(直近1ヵ月間に日本整形外科学会類症治療判定基準にて2点以上の悪化を認めた例)1例に対して本試験を施行した。本人の自由意思による文書同意を得た後、G-CSF 5 μg/kg/日を5日間漸増投与した。投与後有害事象の有無を神経所見、運動・感覚麻痺の推移、MRI所見の評価を行った。神経所見については、G-CSF投与後に、程度の差はあるものの全例で運動・感覚麻痺の改善が得られた。白血球数は投与開始の翌日には19400以上に上昇し、投与期間中は19400-32400の値が維持され、最終投与の3日後には、ほぼ投与前の値に戻った。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。今回施行している臨床試験phase-IIaにてG-CSF投与の安全性が確認できれば、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に進む計画である。</p>	<p>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のエビデンス確立のために、安全性確認を主目的としたphase-IIa臨床試験を開始した。</p> <p>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・予防・治療技術開発研究)</p> <p>35,062,000</p> <p>圧迫性脊髄症</p>
<p>NDDPX08の筋萎縮性側索硬化症に対する医師主導臨床研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>池田 雅博 (東海大学医学部・基礎医学系)</p>	<p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位と下位の運動神経の変性脱落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保険費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医薬品化合物NDDPX08は孤発性および家族性のALS患者に投与して、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。尚、NDDPX08は疾患治療薬として現在臨床で使用されており、ALS患者の方々の倫理的配慮と安全性確保ならびに知財保護等の観点からコードネーム(NDDPX08)を使用する。</p>	<p>本臨床研究は64-90週間を計画し、多施設共同二重盲検対照を含むALS患者50名を対象とするランダム化比較試験を行う。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(CRC)によるモニタリングを導入する。多施設連携CRC事務部を本臨床研究事務局(東海大学)に設置する。臨床研究の進捗と薬剤有効性の判定を目的として、外部評価委員会(ALS治験計画評価委員会)を設置する。</p>	<p>初年度は臨床研究プロトコルを作成し、臨床研究審査委員会の承認を得た。多施設(東海大学、北里大学、東邦大学)との共同研究実施体制を構築した。ALS治験計画評価委員会を設置した。被験者への説明・同意書ならびにALS臨床研究に係る記録簿類一式を作成した。臨床研究薬剤NDDPX08(16.77g錠、同一ロット)を調達、英・美・露の識別法と盲検試験プロトコルを作成した。平成21年1月開始、2月時点での被験者が仮登録期間中にある。現在、ALS治験にはランダム化が使用されているが、わずかな延命効果を示すものである。我々はこれまでNDDPX08について、in vitro(酸化ストレスを軽減する阻害)in vivo(ALSモデルマウスの発症後投与での顕著な症状改善と運動神経細胞保護効果)など、新規の薬理活性を明らかにしている。NDDPX08は孤発性および家族性ALSにおける有用な治療薬となる可能性がある。</p>	<p>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・予防・治療技術開発研究)</p> <p>30,000,000</p> <p>筋萎縮性側索硬化症</p>
<p>アルツハイマー病発症と認知症の客観的評価法確立のための多施設共同臨床研究J-ADNIコスタディ</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>岩岸 威 (東海大学大学院医学系研究科)</p>	<p>本研究は、アルツハイマー病(AD)の根本治療薬創出を最終的な目的とし、臨床治療において薬効評価のブイとなる客観的指標として、MRIによる脳容積測定、PETによる脳機能画像、液体バイオマーカー測定の意義を確立するために施行するJ-ADNI臨床研究の基盤を整備し、臨床研究の推進を保障することを目的として実施される。</p>	<p>臨床コアの朝田は利根研共同において、MRI品質病変と皮質萎縮の関係について検討を行った。同、荒井は東北大学をモデル臨床施設とし、全例に髄液検査、アロイドイメージングをcompleteなADNI研究を施行した。杉下はADAS-Cog、CDRなど採用される認知機能検査を改訂し、米国版と比較可能な完全な邦訳を作成するとともにテストの認証を実行した。山田はMRI品質病変と認知機能の関係を検討した。桑野はADおよびコントロール被験者血液中のアミロイドβ ELISA測定の問題点につき検討を加えた。松田はMRIによる脳機能の検証方法を検討した。伊藤は多施設PET研究における標準化画像処理について検討した。佐藤は画像・臨床データを集積するデータベースを設立し運用した。</p>	<p>本年度はNEDO橋渡し研究J-ADNIグローバルスタディとの連携体制のもと、全国36臨床施設からなる臨床研究を開始し、平成21年3月末までに100例のエントリーを完了した。朝田はMRIによる皮質下白質変化が皮質容積に影響を与えたと明らかにしたが、一方山田らは、皮質下白質変化は、必ずしも認知機能に影響を与えないことを示した。荒井は東北大学サイトにおいて髄液検査、アミロイドPETを含むマルチセンターのADNI研究を先導的に実行し、実行上の問題点と解決の方法を提示した。桑野らは液体バイオマーカーとしてのアミロイドβ測定の方法論を検証した。松田、伊藤らはそれぞれMRI、PET画像の品質管理と解析法を標準化し、全国臨床研究のサポートを行った。佐藤らは大規模データベースをセットアップし、運用基盤を確立した。そして杉下による臨床心理学検査バッテリーの邦訳版確立やCDR、ADAS-Cogを含めて完了し、J-ADNI臨床研究開始のための基盤が確立され、円滑な開始につながった。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金疾病・障害対策研究分野 長寿科学総合研究</p> <p>19,920,000</p> <p>アルツハイマー病</p>
<p>アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の実用化に関する多施設大規模臨床研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>石井 賢二 (財団法人東京都高齢者研究・福祉復興財団 東京都老人総合研究所)</p>	<p>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、病態の本質的進展を客観的に示す指標(surrogate marker)として最も期待される、アミロイドイメージングの検査方法を標準化し、ADの発症予測法を確立、実用化する。これにより、AD根本治療薬の開発における評価スタンダードを提供するとともに、治療効果を早期に抽出し、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[C-11]PiBおよび[C-11]BF-227/2PETによるアミロイドイメージングの臨床研究を実施可能な最大規模のPET施設を統合し、厚労科学・ナノメディン研究課題による最先端開発プロジェクトおよび、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連携し、そのアミロイドイメージング評価を担い、技術的な支援を行うとともに、本邦で検査可能な最大限の症例数を確保し、互換性があり、かつ良質のデータを得ることの出来る検査プロトコルを、技術的検討を行った上より取り出す。更に、多施設データ実施において、品質管理基準を定めて施設認定と品質保証を実施する。収集したデータに基づき、軽度認知障害におけるアルツハイマー病発症予測法を実用化するため、健康者における将来的なAD発症予測法を実用化するために必要な長期の追跡体制を整える。</p>	<p>平成20年度はJ-ADNIに参加する[C-11]PiB PET実施9施設と[C-11]BF-227 PET実施2施設で研究体制を組織した。標準化施設と品質管理基準を策定し、これに基づき参加施設の施設認定を実施した。次に各施設の撮影装置の性能評価を行い、撮影プロトコルを策定、US-ADNIと互換性を保ちつつ、より高品質の画像を得るため、ダイナミック収集を標準化した独自のプロトコルを策定した。アミロイドイメージングは発症前診断につながる検査であることと配慮し、倫理的検討を行い、被験者に対する結果開示方針を策定した。J-ADNI外アミロイドイメージングを実施、計画的な施設と連携しプロトコルの普及に努めた。標準化したプロトコルにより、データ収集および解析を開始した。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金疾病・障害対策研究分野 長寿科学総合研究</p> <p>23,000,000</p> <p>アルツハイマー病、認知症</p> <p>新規薬剤</p>
<p>アルツハイマー病の根本的治療薬創出に関する研究</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>道川 諒国 (アルツハイマー病研究部)</p>	<p>アルツハイマー病(AD)はアミロイドβ蛋白(Aβ)の産生、蓄積・沈着の増加を原因とする神経変性疾患である。従って、その根本的治療薬開発にはAβ代謝系を標的としたものが有効である。本研究は、Aβ代謝系における複数の標的(Aβの産生・分解・重合への介入、HDL療法)の確立を目指す目的とする。本研究終了時点で、前臨床試験を終了し、AD病理・認知機能に対する新規治療薬の有効性を確認するとともに、5年後の治療試験、10年後の実用化への基盤成果を得ることを目指す。</p>	<p>治療薬開発目的に、薬剤ライブラリーを用いて薬剤探索する。脂肪酸組成を変えた類によるAD発症予防法開発では、アルツハイマー病への動物実験を行った。ヒトの病理に近いロシタルミルAβを蓄積するシグナルマウスを作成する。変異APP、PS、Tau遺伝子を導入したトピックマウスの尾静脈へ投与を開始し、記憶障害評価、生化学的・免疫組織学的方法により神経変性を評価する。</p>	<p>道川は(1)薬剤ライブラリーを用いてABCA1発現・機能増進を誘導する薬剤を探索し、187種の化合物ならびに6種類の漢方薬を同定した。(2)脂肪酸を豊富に含んだ餌でAPPトランスジェニックマウス(Tg)の長期飼育(17ヶ月)し、その脳解析を行った結果、炎症性サイトカインの産生抑制作用があることを明らかにした。(3)H2O2では、ACE-KoとAPP-Tgマウスを解析し、ACE-Koマウスではβ沈着が増強することを示すデータを得た。富田は(1)シクレターゼ活性に影響を与える新規化合物を複数同定した。(2)スフィンゴシン1-リン酸(SIP)の合成酵素であるSphingosine kinase阻害剤がAβ産生を特異的に抑制することを発見した。西道は、(1)ロシタルミルAβを動物産生する遺伝子改変マウスを開発することに成功した。(2)ネフラルリン酸化型抗体を開発し、複数の薬剤候補に成功した。現在、製薬会社において開発中である(この経緯は2008年11月30日NHKのサイエンスゼロで放映された)。松原は、(1)予防的受動免疫療法の抗体効果発現機序解析を行い、主な作用発現部位が後シナスの免疫マウスであることを示す結果を得た。</p>	<p>Aβ代謝系における複数の標的(Aβの産生・分解・重合への介入、HDL療法)の確立</p> <p>厚生労働科学研究費補助金疾病・障害対策研究分野 長寿科学総合研究</p> <p>12,000,000</p> <p>アルツハイマー病</p> <p>Sphingosine kinase</p> <p>阻害剤</p>
<p>超少子化時代における新たな不妊原因の究明と社に即した治療システムの開発</p>	<p>平成20(2008)年度</p>	<p>阿久津 英 (国立成育医療センター 生殖医療センター 生殖研究部)</p>	<p>少子化・晩婚化を社会的背景に、本研究では、社会で活躍する年代の女性が罹患することが多い子宮内膜症等の生殖器疾患を対象に体系的に経治療に対する治療法を確立し治療の最適化・標準化を図ることで生殖補助医療の質を上げたいとを最終的な目的とする。子宮内膜症の発症メカニズムの分子レベルでの挙動を解析し、疾患メカニズムを明らかにし、加えて、現在の生殖医療において大変重要な課題である、女性の年齢と出生率低下の関係において加齢の卵細胞の質への影響に関して科学的裏付けのある確かなエビデンスを獲得すべく、世界的な課題である生殖医療における加齢の問題に対応できる基盤を構築する。</p>	<p>子宮内膜症の病因メカニズムと不妊機序の解明に関して多角的な、新規的なアプローチにより取り組む。子宮内膜症組織を用いた遺伝子スクリーニングの関連性から加齢に伴うメカニズムについて、その際についても内臓症の発症メカニズムの解明について、免疫学的新知見を子宮内膜症の病因メカニズムの解明に取り入れ、病態進展機序を解析する。子宮内膜症を合併する不妊症患者の合理的な生殖補助医療の治療体系について臨床データをとめ治療ストラテジーの検定を行う。</p>	<p>これまで本研究では子宮内膜症では様々なケカイン、サイトカインがその発症・増殖に関与することと報告してきた。創薬に結びつけるために、薬剤と内臓細胞特異的な作用について、例えば血管新生抑制作用で知られるDiengogestが内臓細胞の増殖を抑えることを専門誌に報告している。新たな治療法の展開へ着実に進んでいる。子宮内膜症合併不妊症に対する合理的で体系的な治療システムを確立を行い、基礎研究成果を実際の臨床応用に反映するため、子宮内膜症の不妊症治療の最適化・標準化を実行しての、ガイドラインとして報告する。</p>	<p>ライフスタイルの変化により出産年齢が高齢化し生殖と加齢との関連性に係る疾患や現象に対して、科学に基づいたエビデンスを与えこの社会に即した生殖医療システムを構築し国民に提供することを目指す。もう一つの課題として、生殖と加齢の問題がある。加齢と卵細胞の質における基礎研究では、加齢卵細胞が分化多能性へ影響を及ぼすことが実験動物マウスを用いた提示で今後この領域の研究を展開するために重要な研究ツールを提供可能となった。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金疾病・障害対策研究分野 長寿科学総合研究</p> <p>21,000,000</p> <p>不妊症</p>

消化器がん個別化医療におけるコクランレビュー、ゲノム学、プロテオミクス、メタボロミクスとの臨床応用と治療体制の確立	平成20(2008)年度	門田 守人 (大阪大学)	大規模な消化器癌症例を対象に、癌組織の遺伝子・タンパク発現プロファイルによる癌の転移・再発の予測診断系の構築と、癌患者末梢血のメタボローム解析によるバイオマーカーを探索し、prospectiveに検証によって分子個別診断のevidenceを示すとともに、その成果を臨床応用化することを目的とする。	大腸癌480例、肝臓癌150例、胃癌230例の遺伝子発現プロファイルとnetwork pathway解析により根治術後の異時性転移予測が約80%可能な遺伝子をそれぞれ抽出し予測診断システムを構築した。このうち大腸癌では予後不良群を特定可能(DFS:p<0.008)な臨床試験型マーカーの開発に成功し、前向き臨床試験の準備をすすめていく。また大腸癌24例、肝臓癌12例のタンパク発現プロファイルにより、それぞれ37,27種類の新規未報告遺伝子発現を特定した。さらに200例の大腸癌患者末梢血から特異的な6種のメタボライトを特定し、85%の正常群で大腸癌の存在診断が可能となった。肝臓癌50例、胃癌40例に対する特異的なメタボライトをそれぞれ29、16種同定し、その診断能を検証している。今後遺伝子とタンパクの相互関係をネットワーク解析することにより正常予測診断が期待される。また血清レベルでもメタボライトによる早期診断精度向上を評価する可能性が示され、OMICS技術の臨床応用が期待される。	本研究では、癌の遺伝子・タンパクの両者から得られた基礎的診断の成果と、癌患者の末梢血のメタボローム解析によって得られた特異的なメタボライト発現パターンを結果を、臨床研究デザインに合わせprospectiveに解析することで、トランスレーショナルリサーチとして十分なevidenceが得られることが期待され、臨床応用化の基盤が整えられてきた。	25,200,000	消化器癌	-	-	
新戦略に基づく抗がん剤の開発に関する研究	平成20(2008)年度	松村 保広 (国立がんセンター疾病院 臨床開発センターがん治療開発部)	DDS製剤の薬効、併用効果につき臨床試験へ反映するといったDDS製剤のトランスレーショナル研究を行うことが主たる目的である。	1) 胃がんおよび脳腫瘍の同時移植モデルを確立し、SN-38内包ミセルNK012の薬効試験を行った。2) 第2世代DDS創生のための抗体治療を行った。3) DACHPL内包ミセルを新規製剤し、腫瘍内分布と抗腫瘍効果につき樹状細胞(DC)の免疫による抗腫瘍効果を検討した。4) グルコース無しの樹状細胞におけるゲムタビンの殺細胞効果、DNAへの取り込み、カスパーゼ3活性を検討した。5) 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索を行った。	結果1) NK012は胃がん、脳腫瘍同時移植モデルで著明な抗腫瘍効果を確認した。また、血液脳腫瘍門を効率よく通過することが示された。2) 10種類以上の新規抗体を作成した。3) DACHPL内包ミセルはオキサリプラチンよりも有意に高い細胞活性を有することが確認された。4) パルリボソームと超音波の併用によりがん細胞の完全拒絶が確認された。5) 通常培養条件下では、カスパーゼ3の活性化はゲムタビン添加により上昇していた。無グルコース・低酸素条件下では、カスパーゼ3の活性化は認められなかった。6) Efrapreptin Fを単剤した。週1回2回静脈内投与することにより、若干の腫瘍増殖抑制効果を確認した。考察選択的腫瘍薬剤性が高く、また、長時間徐放的に低分子低分子抗がん剤リリーズし、腫瘍内全体に長時間SN-38の分布を維持するDDS製剤は抗腫瘍効果を増強していると考えられる。抗体とリブリティドすることにより、さらなる抗腫瘍効果の増強をはかる。パルリボソームと超音波の併用ががん免疫療法における有用な抗腫瘍システムになることが示唆された。栄養飢餓選択的細胞毒性を示す化合物を新たに見出し、ミトコンドリアの呼吸鎖を阻害作用を示すことがわかった。このような機能をもつ薬剤が抗がん剤となりうるかどうか、見極める必要がある。	現在日本発のDDS製剤が日米欧で臨床開発に突入し、本研究で得られた知見が各臨床試験プロトコルに盛り込まれた。今後は臨床データを真摯に受け止め、トランスレーショナル観点からさらなる研究を展開すべきである。	52,080,000	胃がん	-	DDS製剤
日中両国を含む東アジア諸国におけるがん対策の質向上と標準化を図るために有益な情報を得ること。このため、初年度は①各国の地域がん登録の仕組みや問題点を明らかにすること、②がん一次予防に資する治療を得る確率として、肥満度(BMI)とがん死亡との関連を明らかにするためのメタ解析プラットフォームを構築すること、③東アジア地域において、DNAをはじめとした生体情報を含むがん情報データベースのネットワーク作りを日本主導で行うこと、④がん研究のネットワーク作りを日本主導で行うこと、この地域の関連するインフラの整備状況を把握することとした。	平成20(2008)年度	田中 英夫 (がんセンター がん研究予防部)	目的①は、当該国での現地訪問観察、各施設の年次報告、本年度本研究が当該国研究者と交えて開催した会議および関連文献による調査を行った。目的②は、アジアホスト連合(AOC)の枠組みを利用して、アジア人を対象としたBMIとがん死亡との関連を分析できるホスト集団を探索、抽出し、統合解析参加を呼びかけた。目的③は、中国での胃がん、大腸がん患者及び非がん患者の腫瘍組織及び末梢血リンパ球、現地訪問調査、関連文献及び国内で開催したワークショップが情報を得た。	①中国、韓国、台湾、フィリピン、インドネシアのがん登録事業について調査をしたところ、韓国と台湾は体制面、機能面ともに日本よりかなり進んでおり、中国もこれまで地方行政機関が実施してきたがん登録事業を中央政府が介入し、機能面での強化が図られたこと、②日本、③中国、④台湾、⑤韓国、⑥インド、⑦シンガポール、⑧パプアニューギニアの合計19ホスト集団(合計約114万人、127件の死亡)が統合解析に参加することとなった。⑧ギンギンシステムなどの革新的機器はシンガポール、中国、韓国において多数保有されており、また韓国では国家的プロジェクトとしてコホート研究とゲノム研究の連携が情報を得た。	東アジア諸国の地域がん登録のいくつかは、日本のがん登録の精度を上回っており、日本から生存率回帰調査を呼びかけることが十分可能であった。また、同地域におけるがん情報データベース化もかなり進んでおり、日本主導でこのネットワークの推進を図るためには、国内でのインフラとシステムの整備が重要であると思われた。	20,883,000	がん	-	-	
がん領域における薬理学的エビデンスの確立を目的とした臨床研究	平成20(2008)年度	勝俣 範之 (国立がんセンター中央病院 薬物療法部・薬物療法室)	本研究の目的は、進行上皮性卵巣癌、膵臓癌に対して、標準的治療法(カルボプラチン/パクリタセル)と比較して、化学療法+同時併用Bevacizumab、化学療法+同時併用Bevacizumabに引き続くBevacizumab単独維持投与の有用性を評価するものである。卵巣癌に対する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傘下の公的臨床試験グループであるGOG(Gynecologic Oncology Group)のプロトコル(GOG218)、日本から国際共同、医師主導治験として参加し、Bevacizumabの卵巣癌に関する日米同時承認取得を目指す。	【試験デザイン】多施設共同国際ランダム化第三相比較試験【エンドポイント】プライマリーエンドポイント: 全生存期間、セカンドラジーエンドポイント: 無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、毒性、生活の質(QOL)、トランスレーショナル研究	進行卵巣がんに対するBevacizumabの有用性を検討するランダム化比較試験を国際共同医師主導治験として開始した。これまでに日本から15例登録(平成20年12月1日現在まで)2例に重篤な有害事象(消化管穿孔、発熱性好中球減少)を認めた。今後も慎重に治験をすすめていく。	87,300,000	進行卵巣がん	-	-	
高精度治療技術による低リソース高線量放射線治療に関する臨床研究	平成20(2008)年度	白土 博樹 (北海道大学 大学院医学研究科)	非小細胞肺癌末梢性t2N0M0に対する体幹部定位放射線治療における最大耐容線量および推奨線量を決定するための第3相試験の実施に関連する探索的研究の実施	1. 臨床試験プロトコルを完成させ第1層試験を実施する。2. 線量計算にContinuous reassessment method (CRM)を取り入れる。3. 腫瘍内科研究者を加放射線の肺炎に対する低リソース早期治療研究を行う。4. radiogenomicsの研究者を加放射線感受性関連遺伝子多型研究を並列で行う準備を整える。5. 低リソース高線量放射線治療の臨床研究を「平成18年度がん臨床研究 定位放射線治療による予後改善に関する研究」に基づいて行う。	(結果) 1. t2N0M0非小細胞肺癌に対する定位放射線治療第1相試験のプロトコルを作成し症例登録を開始した。2008年2月末現在で、登録患者数は3例である。2. dose escalationの方法としてCRMを用いることを可能にした。3. 年2回定期モニタリングを行い、安全性の評価と有効性の検討を行う。4. 本研究の素案、統計解析等は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)病種や北海道臨床開発機構の臨床統計家のアドバイスを受けながら進める。5. 病理診断のつかない小型肺癌への定位放射線治療の適応基準案を作成した。(考察) 定位放射線治療のT1N0M0に対する普及が著しいが3cmを超えるt2N0M0に関する適応はあまり広げられていない。その背景には、小型肺癌のクリニクスの普及で1cm程度で発見されることが増えていること、手術的な摘出術も数多く行われていることが挙げられる。放射線治療は3cmを超えるがんでも十分な治療率を維持できるところまで来ている。適当な投与線量を決定するためには、質の高いphases studyを成功させる十分な線量を安全に投与することにかかっている。その意味で本研究の意義は高く、さらにはN1リンパ節転移が明らかな症例でも、高い制御率を上げるための工夫が必要になると予想される。	T2N0M0早期肺癌に対する定位放射線照射における多施設共同研究のプロトコルを作成し、2008年10月より症例登録を開始した。現在、その症例を集積しながらさらなる物理的な精度確認をしている。本年度はさらに「病理診断のつかない小型肺癌への定位放射線治療」の適格基準(案)を作成した。	25,317,000	肺癌	-	-
女性外来と千葉県大規模コホート調査を基礎とした性差を考慮した生活習慣病対策の研究	平成20(2008)年度	天野 恵子 (千葉県衛生研究所)	生活習慣病の発症、進展には性差が大きく関与する。しかし、日本では、日本人でのデータ作成が遅れているばかりでなく、性差の視点についても、医療従事者に周知徹底されていない。本研究は、性差の視点を導入した生活習慣病予防の指導・生活マニュアルの作成を目指す。	今年度は国内外の既知のエビデンスを集約データベース化するとともに、千葉県で展開されている「女性健康疫学調査」健康コホート事業「大規模コホート調査」におけるデータからHDLを活用した女性外来アンケート調査のデータを性差を考慮した生活習慣病予防の視点で二次解析するため、各事業の詳細についての情報収集し、データの収集方法が明確になるように整理した。また、医療機関から処方される医薬品の男女別使用実態を調査し、麻酔手術時に使用される医薬品の薬物動態に関する性差発現について文献検索を行った。臨床研究として、閉経後女性における血流依存性血管拡張反応と冠血管危険因子との関連性について検討した。	本邦のコホート研究からは908件を登録対象文献とし、これらの文献の書誌情報、報告内容を記述した文献データベースを作成した。平成21年度には、国外の文献のデータベース化と並行して、本邦の文献に関しては有用性の検証作業をはじめ、千葉県データは、一部は既に本年度解析を進めており、全ての健康診断項目で、明らかな年齢差・性差が認められている。其のことも、保健指導を効果的にあるものとするためには、年齢差・性差を考慮した説明・指導が欠かせない。医薬品の使用実態からは、65歳以上の高齢者が全処方数の約半数を占めること、年齢区分によつて処方数の多い性別が異なることが明らかになった。しかし、直近3年間に比べて135例のうち、69例が新有効成分の区分承認を受けていた。それらの治験において女性を被験者として組み込み、性差を検討している承認医薬品は非常に少なかった。正常な軽い軽微な冠動脈病変を持つ閉経後の女性における臨床研究では、HDL-Cは冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子であった。	本邦でも性差を考慮した疫学調査研究はみられないようになってきたが、臨床研究ではまだ男女混合データで解析されている。今後も性差を考慮した健康・疾患に関するエビデンスの構築が重要である。	15,000,000	生活習慣病	-	-

<p>新型インフルエンザウイルス感染症の安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>廣原 俊昭 (国立病院機構三重病院)</p>	<p>ヒトに感染する感染症においてワクチンは効果的な予防策である。新型インフルエンザウイルスによるパンデミック時にも沈降型インフルエンザウイルスの効果が期待されている。新型インフルエンザウイルスパンデミック時における沈降型インフルエンザワクチンH5N1の役割を明らかにするために、沈降型インフルエンザワクチンの安全性、免疫原性、交叉免疫性について検討を行った。</p>	<p>インドネシア株を2726人に、安徴株を2835人に2回接種し、0.1%以上の確率で出現が予測される副反応の出現頻度を検討し、インドネシア株および安徴株をそれぞれ100人に2回接種し、初回接種による免疫原性および交叉免疫性を検討し、2年間でベトナム株の接種を受け102人にインドネシア株を、108人に安徴株を1回接種し、追加接種による免疫原性および交叉免疫性を検討した。なお、研究参加者には文書により同意を得た。</p>	<p>5561人に接種した結果では、局所性副反応および全身性副反応の種類と頻度は、ベトナム株接種時の副反応の種類と頻度と同等であり、0.1%以上の確率で出現する新たな副反応は認めなかったが、0.1%よりも低い頻度で出現する副反応については対象者を増やして検討する必要があると思われる。インドネシア株、安徴株初回接種の免疫原性、交叉免疫性の検討では、ホモ株に対する中和抗体はELISAの評価基準を満たしたが、ヘテロ株に対する交叉免疫性は不十分であり、本邦が実施した沈降型インフルエンザワクチン接種は、株を覚えて成人においては免疫ブライミング効果があるが交叉免疫性は弱いと判断された。インドネシア株、安徴株追加接種の安全性、免疫原性、交叉免疫性の検討では、ベトナム株初回接種時の通常量接種群、低用量接種群とも効果的な二次免疫応答が認められ、しかも誘導された抗体価は高く、クレンジングの異なる野生株を含めた広範囲の交叉免疫性が認め、沈降型インフルエンザワクチンのprime and boostは効果的な対策と思われる。</p>	<p>H5N1パンデミック時の流行抑制対策として、沈降型インフルエンザワクチンによる初回接種(2回)では予防効果は不十分で、あらかじめ初回接種により免疫記憶を誘導しておき、パンデミック時に追加接種するprime and boostの方が効果的な対策である。なお、接種対象者を拡大するにあたっては、予測されない重篤な有害事象の観察体制と報告体制の整備が必要である。</p>	<p>450,000,000</p> <p>インフルエンザ</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疫学・障害対策研究分野 新興・再興感染症研究</p>
<p>HAART時代の長期予後を改善す治療抵抗性エイズに對する多面的治療戦略開発に関する研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>岡田 誠治 (熊本大学エイズ研究センター)</p>	<p>HAART導入後エイズが慢性疾患化した現在、エイズは難治性・再発性であり、標準的治療法は確立していない。本研究では、エイズと悪性リンパ腫治療の最新知見に基づき、エイズ治療専門医・血液腫瘍専門医と基礎研究者が有機的に連携し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法確立と新規治療薬の開発を目的に共同研究を展開する。</p>	<p>研究は、相互に関連のある3本の柱を軸に展開する。柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究：日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握し、日本人に最適化された標準的治療法の策定・普及を図る。標準的プロトコルを作成して、多施設共同治療を展開する。柱2 エイズリンパ腫の分子生物学：新規治療法開発を目指して、日本人エイズリンパ腫の分子生物学的解析、リンパ腫発症の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構を明らかにする。柱3 エイズリンパ腫再発マウスモデルの開発と治療法開発への応用：「エイズリンパ腫再発マウスモデル」を樹立し、その分子機構の解析から新たな治療法の開発に資する。</p>	<p>1)「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成し、日本血液学会と日本エイズ学会において公開した。日本血液学会の教育講演、日本エイズ学会のシンポジウム等において、研究成果の公開と普及に努めた。2)全国規模臨床試験を行うための「アーキタイプ」を立ち上げ、びび性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫のプロトコルを作成中等である。3)エイズリンパ腫の病態解明に基づき、有効な薬剤を数種特定した。4)エイズリンパ腫の保存療法は、マクロアブリン解析には適していないため、新たな抗体薬システム構築を計画している。5)新たな高度免疫不全ウイルスを用いたの造血・免疫系を構築したマウスを樹立した。「ヒトにトランスEBVを感染させることにより、潜伏感染とリンパ増殖性疾患のモデルを確立した。また、エイズリンパ腫治療モデルを樹立した。</p>	<p>日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法確立のために「エイズリンパ腫治療の手引き」を策定し、全国レベルの多施設共同研究の実施体制を整えた。また、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、分子標的療法の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。</p>	<p>24,000,000</p> <p>エイズリンパ腫発症</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疫学・障害対策研究分野 エイズ対策研究</p>
<p>C型肝炎ウイルスキャリア形成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20(2008)年度</p>	<p>鈴木 哲朗 (国立感染症研究所ウイルス第二部)</p>	<p>HCVの生活環境におけるゲノム複製と粒子形成過程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、創薬候補化合物を構築する。さらに、HCV感染に伴う肝発症、脂質代謝異常などの病態、また持続感染の成立に関与する分子機構を明らかにし、得られる知見を基に発症予防ならびHCVキャリア対策に資する提案を行うことを目的とする。</p>	<p>主として培養細胞でのHCV感染増殖、遺伝子複製系を利用した。</p>	<p>(1)HCV複製増殖機構の解析：1)ATP産生酵素CKBがHCV NS4Aと会合し複製複合体へ運ばれエネルギー供給に働くことを示した。2)小胞輸送関連因子VAP-BのバリエーションがHCV産生を抑制することを明らかにした。3)VLDL産生に必要なMTPの機能、またAPOEの産生がHCV粒子産生に重要であることを示した。4)ベントニンがHCVコア蛋白の翻訳後修飾に介入しウイルス産生を抑制することを見出した。(2)HCV病原性発現機構の解析：1)HCV感染初期における細胞内中性脂肪量の減少とウイルス増殖に伴う脂質蓄積及び不飽和脂肪酸の増加を明らかにした。2)HCV感染に伴う糖鎖糖体GLUT2発現と糖取り込みの低下を見出し、GLUT2発現低下に関わる転写調節機構を明らかにした。(3)持続感染機構の解析RNA認識複合体DDX3 helicase ring finger protein, DDX3が誘導されることを明らかにした。(4)新規HCV実験系との開発：新規肝癌細胞株H23を樹立し、HCVプロトタイプ、全長HCV RNA複製複合体およびそのプロテオーム・アッセイシステム、さらにHCV持続感染システムの開発に至った。(5)抗HCV薬の探索：1)HCV感染マウスモデルでリボソーム製剤NS5bが抗ウイルス活性を示すことを見出した。2)HCV全生活環境を標的とする抗HCVスクリーニング系で約2000化合物を評価し、活性物質数種類を得た。感染初期治療薬を選択的に阻害する化合物も取得した。</p>	<p>HCVの生活環境の分子機構、持続感染機構、また病原性発現機構に関与する種々のウイルスおよび宿主因子を明らかにした。新規実験マウス系(感染性ウイルス産生細胞、レプリコンシステム)の開発に成功し、抗HCV薬の探索に進展が見られた。</p>	<p>135,240,000</p> <p>肝発症、C型肝炎</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疫学・障害対策研究分野 肝炎等発症緊急対策</p>
<p>アレルギーのテラレーメド治療管理ガイドラインの確立と実用化</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>近藤 直実 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)</p>	<p>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となっている。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だこと、一般医、実地医家において十分実用可能な社会貢献できる「アレルギーのテラレー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。</p>	<p>(1)遺伝要因(リスク)の質と量の評価法の確立を行った。(2)治療反応性予測因子、用量、副作用発現予測因子、中止可能因子等の説明を行った。(3)QOL評価のための、日常診療で使用しやすいQOL調査票簡易改訂版を作成した。</p>	<p>(1)アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たなアトピー(アトピー)の遺伝子学的分類が確立され、さらに個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断キットが確立された。(2)診断的効果が優つて得られ、特に既存の薬剤の適正な使用方法(中止時期決定因子の特定を含む)が明らかにされたこと、その病態・病態に合わせたテラレーメド治療管理法の構築が確立された。(3)テラレーメド治療管理の目標であるQOLの改善するための評価票について、日常診療で極めて使用しやすい簡易版を十分な統計的有意性を伴って完成した。(4)近い将来、適切な診断・治療法の確立により治療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、QOLの向上、医療費の節減にともなって社会問題の解決が図れる。(5)テラレーメド治療のための創薬がタンク解析により可能であることが示された。</p>	<p>本研究の成果をもとにして、以下の点を中心に今後、次の研究を推進する。(1)アレルギーの病因・病態の解析を基盤に、新たな病因の発見と、網羅的かつ体系的な診断・治療予防範囲の拡大と治療をさらに進める。(2)アレルギー専門医はもちろんだこと、一般医、実地医家において十分実用可能な社会貢献できる「アレルギーのテラレー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。</p>	<p>27,000,000</p> <p>アトピー性皮膚炎</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疫学・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業</p>
<p>関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>三浪 明男 (北海道大学大学院医学研究科医療工学専攻機能再生医療学講座整形外科学)</p>	<p>関節リウマチ(RA)により高度に冒された上肢関節(肩、肘、手、指関節)に対する人工関節置換術は短・中期成績であっても安定しております。上肢関節の人工関節開発は急務といえることが、日本人にフィットした新しい上肢人工関節の開発を促進す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。</p>	<p>①肩関節：広範囲関節置換を伴ったRA例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体内三次元動態解析を行い、新しい人工肘関節の関節面デザインを検討した。③手関節：既に作成した人工手関節を屍体に挿入し可動域測定および屈伸筋、前腕屈に重量を掛けて人工関節について可動域測定を行った。また、破折試験、耐久試験を行った。④指関節：母指OM関節および指MP関節の正常可動域測定を行うことにより新しい人工指関節開発を行った。</p>	<p>①肩関節：人工関節肩甲骨関節窩上方に作成したフードの短いもの(10mm)が応力分布の平均分布が得られ、特異的なゆるみ発生を防止できると考えられた。また、75°程度の可動域が得られた。②肘関節：挿入したコンポーネントの位置により関節の接触領域が狭くなり、接触面積が小さくなった。③手関節：新たに作成したプロトタイプ人工手関節の可動域はほぼ正常であった。関節の適合性は良好であった。破折試験および耐久試験においても正常な使用範囲内で満足すべき結果が得られた。④指関節：正常関節可動域が測定し、日常生活に有用な可動域を推定した。</p>	<p>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作成する予定である。また、新しく作成した人工手関節については全ての基礎的力学解析および材料試験を終え、現在厚生労働省に製法承認申請を行っている。これらが認められた後、多施設での臨床試験を予定している。人工関節システム表面に組織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</p>	<p>13,000,000</p> <p>人工関節</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疫学・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業</p>
<p>アテムツマを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植の医師主導治療法の確立に関する研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>神田 善伸 (自治医科大学 医学部)</p>	<p>本研究の目的は、アテムツマを用いたHLA二座以上不一致の血液・臓器からの造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを示すことである。医師主導治療法として、アテムツマの承認申請を行う。また、先端医療領域の医師主導治療における承認申請を体験、抽出、解析することによって、今後の医師主導治療のあり方を考察する。</p>	<p>対象は、HLA適合または一座不一致の血縁・非血縁ドナーがいないために移植を行うことができない16～65歳の患者である。移植前処置はシクロスポリムDと全身放射線照射とアテムツマ、あるいはフルダラビン、フルスアル、少量量全身放射線照射とアテムツマで行う。主要評価項目は移植後60日以内の生存不全およびグレードIII以上の急性GVHDの発症率とする。アテムツマは0.20 mg/kg/dayを開始用量として、3例ずつの人工手関節法で0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、あるいは0.25 mg/kgを投与し、CRM選択再評価法の開始用量を決定する。CRMにおいてはGVHD非発現率の期待値に基づいて用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定める。</p>	<p>平成16年12月に治療を開始した。第1コホート(0.20 mg/kg)、第2コホート(0.16 mg/kg)の各3症例いずれが治療の成功基準を満たしたため、平成17年度より0.16 mg/kgの第2コホートの6例での治療を開始した。安全性は、有効性、血中薬物動態を含め、海外のデータと比較しても優れた結果が得られた。移植後の有害事象のうち、治療薬との関連性が不明な症例がほとんどで「関連あるかもしれない」と分類されている。これらの現状から、治療の期待値を損なうことなく合理的な有害事象を管理する方策を検討した。</p>	<p>本試験の結果として、アテムツマによってHLA不一致同種造血幹細胞移植の安全性が高まることが示されれば、適切なドナーがいないために移植を受けることが出来ない多くの患者に同種造血幹細胞移植療法を適用することが可能となる。また、合理的な医師主導治療のシステムを構築することによって造血幹細胞移植領域の医師主導治療が活性化されることが期待される。</p>	<p>3,000,000</p> <p>造血幹細胞移植</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疫学・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業</p>
<p>再生・移植医療の現状と将来に向けた国際比較</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>田中 絃一 (財団法人先端医療振興財団 先端医療センター)</p>	<p>平成20年度は、ドナーの拡大と倫理性について国際会議が開催され、国際移植学会の指針にそな各国の対応が変わる。このことを踏まえ、わが国の移植の適正な推進に資する。各国のデータを収集することによって、移植医療の国際比較と分析を行い、1)国民に情報開示で意識形成、2)法政正および運用、3)臓器移植推進の基盤整備および社会整備に役立てる。再生医療は各国における規制状況、審査体制、産官学の取組み、研究資金の調達方法、国民感情について調査、分析する。</p>	<p>1. 移植医療の国際比較：国内外移植関連学会で、意見・情報交換、対象国の懸念と問題点・課題を調べ、各国の法専門家、産官学連携して、Webで共同、欧州とわが国のデータとを比較する。関係者にインタビューして活動状況を検討する。・免疫寛容研究の現状・将来を調べる。2. 再生医療の国際比較：わが国で実現する上での規制、審査体制、資金・企業との連携調査する。・世界で実現している再生医療を調べ、</p>	<p>1. 移植医療の国際比較①イスタンブール宣言をうけ、各国の政府と学会を中心に法的整備を強化している。2)移植先進国は医療・啓蒙への取り組みと臓器提供病院に「オーガネータ」を指定して滞在し、インセンティブの附与、opting out systemの臓器提供の法的整備であった。3)生体ドナーへの選別は規制制度と再導入する方向もあつた。4)免疫寛容研究と今後の研究成果を待たねばならない。5)再生医療は、今後さらに加速される企業との関係の関与も増加するが、国際共同調査が可能になるようなハーモナイゼーションと審査基準が整備されねばならない。</p>	<p>臓器移植を推進するために各国の法整備、行政の取り組み、社会への啓蒙、倫理的規制は今後必須となる。わが国の近隣諸国のアジア各国、さらには移植先進国も移植環境が変化し、わが国の臓器移植環境に影響する。再生医療は、今後さらに加速される企業との関係の関与も増加するが、国際共同調査が可能になるようなハーモナイゼーションと審査基準が整備されねばならない。</p>	<p>20,000,000</p> <p>再生医療</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疫学・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業</p>

新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究	平成20(2008)年度	池原 道(関西医科大学 病理学第一講座)	同種骨髄移植(BMT)では移植片対宿主病や生着不全が大きな問題である。新しいBMTの技術(灌流法+骨髄内骨髄移植法)では、これらの問題が解決されるだけでなく、ドナーや患者さんの負担が軽減される。さらに、BMTの適用疾患が拡大されるため、難病で苦しんでおられる患者さんにとっては福音となる。本研究は、いかなる難病がこの新技術によって治療可能かをモデル動物で解析し、サルを用いて安全性を確認し、ヒトへ応用する。	1.コラーゲンゲルにsuspendした骨髄細胞を骨髄内に注入することによって、ドナーの細胞が骨髄内に、骨髄内へ移行され、造血回復を促進される(Stem Cells B262211,2008)。2. 動物内へ移植した細胞がColorectalが誘導されて、移植片対宿主病(GVHD)が発症しない。3. RAのモデルマウス(SKO)を用いて、IBM-BMTによってRAの発症が予防できる。4. 3.の心臓移植の系に、IBM-BMTを併用することによって、心を生着させることに成功した。5. IBM-BMTに成体肺臓移植を併用することによって、GVHDは抑制するが、強力な抗腫瘍効果を引き出すことができる。	動物実験の結果からも、新しい造血幹細胞移植技術(灌流法+IBM-BMT)の安全性と有効性が実証された。造血幹細胞並(びに正常の間葉系幹細胞を正常のものに置換)することがこの方法で可能になる。加齢に伴って発症する難病(糖尿病、骨粗鬆症、肺炎腫、肺せんじ症等)は、間葉系幹細胞異常である可能性があり、この研究を通して、新しい幹細胞異常症の重要性がclose upしてくるものと考えられる。	10,000,000	造血幹細胞移植片対宿主病、糖尿病	—	—	
筋萎縮性側索硬化症に対する幹細胞増殖因子を用いた画期的治療法の開発	平成20(2008)年度	糸山 泰人(東北大学大学院医学系研究科 神経内科)	本研究の目的は神経難病でも最も苛酷な筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対して肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor; HGF)を用いた画期的治療法を開発することとそれに関わる基礎研究を進めることにある。	ALSラットおよび脊髄損傷ラットで効果が確認された容量(400µg/4weeks)のrhHGFをマウスと脊髄損傷モデルに対して損傷後よりも腹下腔に持続投与したところ、著明な損傷範囲の縮小および良好な運動機能回復が得られた。同時に安全性も確認中である。	ヒトALS患者に対するrhHGFによる治療は医薬品候補としての安全性が終了し、現在の安全性試験計画をクリアできればフェーズ1の治療法であること確認している。rhHGFはわが国発のALS治療候補としてスーパー特区(代表 岡野栄之)に選定された。	30,000,000	筋萎縮性側索硬化症	—	—	
精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に関する新しい診断法・治療法の開発に関する研究	平成20(2008)年度	武田 雅俊(大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座(精神医学))	本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連する中間表現型(認知機能障害、脳MRIにて測定する脳構造異常、近赤外分光法、脳磁図等)による脳機能異常、神経生理学的な指標であるプレパルス抑制テストの障害などという成因理論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。	治療法の開発には、分子標的となる脆弱性遺伝子の同定が不可欠であるが、日本人において新たな脆弱性遺伝子であるCH3L1を見出した。さらに中間表現型との関連を検討し、TCIにて測定した性格傾向との自己超越性が関与していることを見出した。このように、統合失調症との関連だけでなく、収集した中間表現型との関連を見出しており、今後これらの遺伝子の機能に基づく創薬に結びつく可能性がある。診断法の開発のために、統合失調症の寛解を予測する中間表現型を検討し、TCIの脆弱性の純粋な良心のみが、寛解の予測に役立つことを見出した(感度74.1%、特異度83.0%、判別率67.1%)。次に、統合失調症のリスベリドンによる治療反応性とパミン受容体・セロトニン受容体に関連する遺伝子との関連を検討し、パミンD2受容体およびAKT1が関連することを見出した。これらの治験が集積すればバイオマーカーとしての遺伝子型を用いて最適な薬物の選択を可能にするものと期待される。うつ病におけるECTの治療反応性におけるSPECT上の効果予測因子の検出を試みたところ、有効群の方が海馬の血流が低いことが示唆された。	本研究は、当初の予定よりも早いペースで進んでおり、まだ予備的であるが、新たな診断・治療法のシーズとなるものが見出されている。中間表現型に基づく客観的診断法の確立と新たな治療法の開発は、医療行政上、大変重要であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。	25,000,000	うつ病	—	—	
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20(2008)年度	山田 光彦(国立精神・神経センター精神保健研究所 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、その有病率は予想外に高く、効果的に対応しにくい大きな社会問題となっている。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とした。	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課題について検討した結果、うつ病についての研究ニーズが特に注目された。我が国においてもバーデンの欠点なうつ病についての研究ニーズが特に注目された。また、「妊娠線のマタニティ・プログラム」とうつ病の発症頻度低下を目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法: 評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデル研究として実施し、臨床研究実施に際しての課題と問題点を整理した。さらに、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、国内のみならず、中国、韓国の専門家とともに検討した。	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課題について整理することが出来た。また、マタニティ・プログラムは産後6日間に9-18%の女性に見られたことが示された。さらに、「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法」評価者盲検無作為割り付け対照試験(対照試験)を開始し、症例を集積している。一方、国際共同治験、特にアジア・スタディーを円滑に実施するための、制度、施設環境、支援体制、被験者の意識、医療者の意識等に関する課題や今後予想される課題について、国内のみならず、中国、韓国の専門家とともに整理することが出来たは有意義であった。	20,000,000	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20(2008)年度	松尾 雅文(神戸大学医学研究科)	Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)は最も頻度の高いかつ重篤な遺伝性筋疾患である。しかし、未だ有効な治療法は確立されていない。申請者は、ジストロフィン遺伝子のエクソスキッピングを誘導し、mRNAのアミノ酸読み取り枠を修正してインフレームにする独自のDMD治療法を着想した。そして、一部の症例で着想通りに骨格筋にジストロフィンを発現させることに世界で初めて成功した。本研究は、申請者の提唱する治療法の適応を拡大するため多数のDMD症例の治療が可能となる「エクソ45のスキッピング誘導」を導くアンテセンスオリゴヌクレオチドの臨床応用への展開を世界に先駆けてはかるものである。そのため、以下の研究を行うものである。①DMD患者の骨格筋の培養細胞を用いて、治療効果が最も良く得られるエクソ欠失型あるいは患者年齢について明らかにする。②最も有効性が高いと判明した遺伝子欠失の型と年齢に合致したDMD患者を対象として医師主導の治療を実施する。そして、治療の有効性に関する科学的証拠を得るものである。	「エクソ45のスキッピング誘導」するアンテセンスオリゴヌクレオチドであるRNA/ENAキメラを合成する。合成したRNA/ENAキメラを先に樹立した患者培養細胞に導入する。そして導入した筋細胞で標的としたエクソ45がスキッピングしたジストロフィンmRNAの産生をRT-PCR法で確認する。つまり、蛍光免疫染色を用いて培養細胞レベルでジストロフィンの発現を確認する。	in vitroのスプライシング系で、エクソ45の欠失型ではスプライシング産物として潜在のスプライシングサイトが活性化されたものが得られ、エクソ45は強いエクソ45に分類された。エクソ45では、人工的スプライシング誘導において潜在のスプライシング部位の活性化が発生する可能性が指摘された。また、DMD治療の適応と評価法を確立するためにDMD症例のバイオマーカーの検討を行った。DMD患者での標準的なOKの年令変動表の作成に成功した。この表は今後のDMD治療の適応と評価に際して極めて有力と考えられた。	本研究課題でエクソスキッピング誘導の当面的な横断的というジストロフィン遺伝子のエクソ45は、強いエクソ45であることが判明した。今後、そのスキッピング誘導に際しては潜在のスプライシング部位の活性化の活性化に特に注意を払う必要があることが明らかとなった。また、DMDのバイオマーカーに関する検討結果の応用をはかる。	23,000,000	Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)	—	—
筋疾患に対するマイオスタチン阻害薬の臨床応用基盤の確立	平成20(2008)年度	砂田 芳秀(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筋疾患である。ウイルスを用いた遺伝子治療や骨格筋幹細胞による再生治療などが注目されているが、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負に阻害するマイオスタチンを創薬的分子とらえ、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。	マイオスタチン阻害ペプチドを野生型マウスに腹腔内投与して、約15%の体重増加を達成した。野生型およびカバオリン-3欠損マウスとTβRI kinase阻害剤の経口投与により、筋量と筋力が増加を認めた。ホリスタチン誘導体(FS-N)をヒト免疫グロブリン分子との融合分子として精製する方法を開発し、エンドキシンの混入のない標品を得ることが可能となった。精製標品を免疫不全マウスへ腹腔内投与し、筋量の増加が予備的に確認された。これらの治療分子は臨床応用可能な有力な治療薬の候補と考えられる。Mct1のsiRNAを導入した結果、皮毛の皮薄化がみられ、siRNA導入効率のアップに役立てることが示された。	プロドメイン由来阻害ペプチド、低分子TβRI kinase阻害剤、天然型ホリスタチン誘導体FS-Nという3種類の筋ジストロフィー治療薬を開発することができた。核酸医薬としてsiRNAの経静脈投与での導入効率を上げる新たな巨体の開発基盤を整備することができた。	27,300,000	低分子TβRI kinase 阻害剤	—	—	

<p>ライゾソーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>衛藤 義勝 (東京慈恵会医科大学附属ライゾソーム病寄付講座産産研究室)</p>	<p>本研究の最終目的はLSD患者の予後、ADL、QOLの改善であり、この目的のために現時点での臨床像を明らかにし、同時に病態を詳細に解析することで、新たな診断・治療法の開発につなげたい。</p>	<p>I-cell,ムコリビドシンの自然歴、ムコ多糖症(MPS)の酵素補充患者のフォロー更に患者家族の意識調査を施行。MPS1、Pompe病スクリーニングは乾燥濾紙血液で患者群と正常群に有意な差を確認。ファブリ病でも同法で有意な差が得られた。GBA遺伝子関連のパーキンソンの発症機序の解明、サロシンA/C/D欠損マウスの作製、ファブリ病/バイオマーガの測定法開発、MLの遺伝子解析がほぼ完了、ベルオキシソーム膜形成における因子Pex19p/Pex3pの相互作用の重要性を指摘。ゴッセル病、βガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子診断、AAVでの各サブタイプマウスでの評価法を確立、髄液内注射の有効性検討と静脈内注射の問題の検討、クラベ病ではレンチウイルスの性能改善などの成果を挙げつつある。インフロン療法は1年の試験期間を終え臨床、生化学データを蓄積。造血幹細胞移植に関しては発病初期に移植実施できたほど効果が高く、進行期の移植例は予後不良との結論を考察していく。更にIPS細胞研究はFabry病、Krabbe病、ムコ多糖症VII型のモデルマウスよりIPS細胞の樹立に成功している。</p>	<p>今回も引き続きライゾソーム疾患の臨床予後、QOLの改善を目指して様々な研究が行なわれた。酵素補充療法がいくつかのライゾソーム疾患で保険適応となり臨床でも新しい疾患を迎えつつある現在、ますます精力的な調査研究を進めていく必要があると思われる。</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>35,000,000</p>	<p>ムコ多糖症(MPS)</p>	<p>—</p>
<p>プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>堂浦 克美 (東北大学大学院 医学系研究科)</p>	<p>多数の後天性プリオン病の発生や発病リスク保因者の存在を背景に、実効性のある予防治療法開発及び診断法開発を行うことが目的である。</p>	<p>昨年度に続き、現行の実験的治療法の改良の可能性検討と多剤併用療法の評価、新規予防治療法の臨床応用の可能性検討と次世代型治療法の開発、さらに新規診断技術の評価と次世代型診断技術の開発について研究を進めた。</p>	<p>現行の治療手段の改善と新たな治療手段の検討については、ベントサンボリサルフェート脳室内持続投与方法の有効性や安全性に影響する宿主要因の分析、海外で実施中の治療の調査分析、臨床薬剤を用いた2剤併用療法のパilot試験、治療効果判定のための病理学的・蛋白化学的定量的解析を進め、昨年度に続き地道にエビデンスを積み上げた。プリオン蛋白オリゴマーやモノマーの評価が、治療効果判定に役立つことが新たにわかった。新規治療薬の開発と次世代型治療法開発については、優れた効果が動物実験で明らかとなった次期治療予防療法安全性試験、β2ミクログリンとβ2ミクログリンの構造的特異性に関する研究、抗プリオン抗体を産生する生薬成分の解明、治療薬開発の新たなターゲット候補蛋白についての解析、治療薬補給化合物ONSおよび治療的mRNAの最適化研究を進めた。また、今年度より抗体療法および細胞療法の評価を始めた。脳内注に向けた成果として、次期治療予防薬の安全性の問題点を新たに抽出できた。新規画像診断技術の評価と次世代型診断薬の開発については、昨年度に続き[11C]BF-2271によるPETプローブの探索的臨床研究、近赤外線蛍光プローブの探索を進めた。また、今年度より血清・髄液を用いた診断技術の開発を開始し、候補となる血清マーカーを発見した。</p>	<p>実効性のあるプリオン病の予防治療法の開発及び診断法の開発に関する研究を行い、新規治療予防薬や新規画像診断プローブの研究などにおいて実用化に向けて一歩前進する成果が得られた。</p>	<p>20,000,000</p>	<p>後天性プリオン病</p>	<p>—</p>
<p>特発性造血障害に関する調査研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>小澤 敬也 (自治医科大学 医学部)</p>	<p>再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血(骨髄異形成症候群MDS)、骨髄線維症を対象疾患とした全国規模の調査研究を、疫学・病因・病態・診断・予後などの幅広い領域にわたって実施した。</p>	<p>研究代表者1名、研究分担者11名、研究協力者19名の計31名より構成され、それぞれの疾患領域で研究を立案実施した。</p>	<p>1.再生不良性貧血(1)臨床調査個人票による解析を実施し、その問題点を明らかにした。(2)日本血液学会と連携し、血液疾患全例登録を継続した。(3)共通免疫抑制療法プロトコルによる臨床試験を継続した。(4)巨核球減少性血小板減少症における免疫病態マーカー検出の意義を示した。(5)ファンconi貧血の分子病態解析を進めた。(6)慢性赤芽球例に関する全国調査を実施し、悪性リンパ腫に合併したPMRAの特徴を明らかにした。2.溶血性貧血・発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)については、新規治療薬エクリズマブの治療ターゲットを調査し、PNHの溶血に對して極めて有効な薬剤であることが確認された。自己免疫性溶血性貧血では、クームス試験における治療前の赤血球結合IgG量測定の有用性を示した。3.不応性貧血(1)前方視的症例登録、セントラレピニー、追跡調査研究を継続した。小児MDSについては疫学的特徴と登録を行った。(2)MDS症例の日本・中国・ドイツにおける臨床像の比較を行った。(3)5q-症候群に対するlenalidomideの作用機序について検討した。(4)AML/Runx1分子がNF-κBシグナルを活性化し、MDS病態の進展に関与している可能性が示された。(5)WT1遺伝子発現制御メカニズムについて検討した。4.骨髄線維症:1989年から2009年の10年間に、432例の新規患者登録を待た。各々の症例とCervantesの分類で高リスク群、低リスク群に分けることが可能であり、予後予測分類として有用であることが判明した。5.その他:造血幹細胞移植について、慢性GVHDに関する新NIH基準をわが国の症例に当てはめ、その有用性を検討した。鉄過剰症については、体内の鉄動態を検討し、鉄キレート剤の効果を検証する臨床研究を開始した。</p>	<p>特発性造血障害に関する調査研究が、広範囲に計画・実施され、大きな成果が得られた。</p>	<p>50,000,000</p>	<p>不応性貧血(骨髄異形成症候群MDS)</p>	<p>—</p>
<p>難治性血管炎に関する調査研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>榎野 博史 (岡山大学大学院医歯薬総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学)</p>	<p>血管炎の病因・病態の究明は依然として進展しておらず有効な治療法は確立されていない。欧米の臨床研究と比較すると、EBM1に準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れており全国規模で専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。</p>	<p>本研究班の研究分担者および研究協力者から基礎・病理分科会、大型血管炎に関する分科会、中小型血管炎に関する分科会の3分科会を組織し研究にあたった。</p>	<p>血管炎データベース構築に向けて、国際的な評価基準を取り入れた研究プロトコル作成を完了し患者登録システムを確立した。また、治療上の可能性に関するプロトコルも完成している。個人調査票の解析では、欧米との血管炎分類の相違が明らかになった。アレルギー性肉芽腫性血管炎では疫学班と合同調査を開始した。Buerger病では、原因の一つである歯周病との関連を検討した。治療では、HGFプラスミドを用いた治療の有用性が明らかになり、細胞治療の有用性と作用機序、遺伝子治療例との比較検討も行っている。Buerger病に対する血管新生療法については観察研究を続けていく。動物モデル解析では、新たな感受性遺伝子、血管炎特異的自己抗体の同定や、自己血管反応性細胞の発現機構、血管炎症におけるTh17発現の活性化ならびにANGA産生機構、ケモカインシグナルによる治療モデルの確立などの成果を得た。また、ヒト血管炎では、血管炎に依る抗内皮細胞抗体ペプチドの同定、重症治療反応性に関連する遺伝子やゲノム多型の同定・診断、予後を規定する病理マーカーの解析などの成果を挙げている。皮膚血管炎アトラスの作成にも取り組んだ。ANGA関連血管炎で欧米との間で発症頻度、臨床症状、ANCAの種類に頻度に差異を認めるため、国際的な研究協力が必要である。これに関連して、宮崎県行われている疫学調査が更新され、EULAR/ACRIによる新しい血管炎の定義・分類基準作成の会議に参加した。</p>	<p>来年度より開始されるコホート研究から欧米との差異を明らかにし、治療指針がさらに発展することが期待される。大型血管炎でも疫学調査をもとに治療の要否が明らかになり、新規治療法の開発が進展することが期待される。新たな血管炎モデルの開発とその解析を通じて、ヒト血管炎の病因・病態解明のブレークスルーが可能となり、これらの成果に基づく治療モデルの開発は、血管炎治療の創薬への展開が期待できる。ヒト皮膚血管炎アトラスの作成は皮膚血管炎の高度な診断と治療に貢献できる。</p>	<p>44,000,000</p>	<p>血管炎発症</p>	<p>—</p>
<p>自己免疫疾患に関する調査研究</p> <p>平成20(2008)年度</p>	<p>山本 一彦 (東京大学大学院医学系研究科アレルギー・アレルギー免疫学)</p>	<p>全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)、シェーグレン症候群(SS)、成人ステル病(AOSD)などの自己免疫疾患に対して、共同研究事業として、ゲノムの解析のためのサンプル収集、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、個別研究として病態解明、先端治療法の開発などの研究を目的とした。</p>	<p>共同研究は参加可能な分担研究者でワーキンググループを組織し、個別研究はそれぞれ分担研究者が単独または、それぞれの研究者間の情報交換を行いながら推進した。</p>	<p>ゲノム解析に関してはSLEのDNAサンプル収集を平成19年度に引き続き行った。また、ゲノムワイド解析を行ったための解析手法・ツールを開発を進めた。病因、病態解明に関しては、疾患モデルでの発症関連遺伝子とヒトの疫学との比較、SLEにおける免疫担当細胞の異常活性化に依る遺伝要因の解明、Fcγセクターと車庫の役割と病態形成との関与、免疫寛容維持に重要な分子機序の解明などを行った。SLEを対象とした研究では、腎炎発症性T細胞のT細胞レセプター(TCR)の単離と再構成による病態の解明手法の開発、腎炎におけるT細胞のサイト研究、SLEにおける組織障害性抗DNA抗体の産生機序の解明、SLE患者のT細胞で観察されるTCRセクターの発現低下の分子機序の解明、インターロイキン(IL)-1ファミリーのIL-33とその受容体の関与の研究、自己抗原の精製後修飾の検出などの研究を進めた。また、制御性T細胞を増加させる物質の研究も行った。SLEの臨床的検討には、ルーサー腎炎の発症時期と診断との関係の検討、免疫寛容を誘導する物質と診断との関係などの研究などを行った。SLE以外の疾患では、筋炎特異自己抗体の免疫学的性質や臨床的意義の研究、SSにおける病態形成性の自己抗体の研究、AOSDでの多様なサイトカインとそれを抑える生物学的製剤の研究が行われた。治療に関しては、PM/DMに合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有効性及び安全性の検討、治療抵抗性のSLEにおけるB細胞を標的としたCD20抗体の臨床試験などを行った。</p>	<p>一定の成果を挙げたが、共同研究を中心にさらなる研究推進が必要である。</p>	<p>39,000,000</p>	<p>多発性筋炎</p>	<p>生物学的阻害剤</p>

同種造血幹細胞移植治療の成績向上を目指した包括的臨床研究	平成19(2007)年度	高上 洋一 (国立がんセンター中央病院・薬物療法部)	各種の造血幹細胞移植の標準化と適応拡大を目指した臨床試験と併せて、合併症対策を基礎的研究成果も参考に検討する。当該治療に必要な希少医薬品の適応拡大のための手順を開発する。また、移植治療や再生医療の科学的根拠を検証する基礎研究を促進するための新たな研究手法を開発する。	白血球や骨髄異形成症候群患者などを対象として臨床試験と基礎研究を遂行する。血縁者の末梢血幹細胞、非血縁者の骨髄あるいは臍帯血を用いた移植を検証する。その他、TMAの早期診断と介入、GVHDの臨床評価や移植研究における適応外医薬品の臨床導入などを検討する。付随研究として、移植後のCMV感染の発症頻度とCMV特異的T細胞動態を定期的に検討し、また治療の根拠を検証するための動物実験モデルを作成する。	研究結果をもとに、ミニ移植に必須の薬剤の適応拡大が可能になる見通しとなった。その他、非血縁者間骨髄、HLA一重不適合血縁ドナーや臍帯血を幹細胞源としたミニ移植などの適応拡大を検討した。移植直後のCRP値がGVHD発症の簡便なマーカーとなる可能性、移植直後の血腫瘍性抗体コントロールが移植後の予後に影響することを世界でも初めて報告し、治療成績の向上の手法がとる前向き試験を計画した。ミニ移植後の免疫寛容を解する過程で、GFP(緑色蛍光タンパク質)遺伝子導入マウス移植系による投与細胞の生体内での細胞動態解析システムを開発した。本研究においては、ミニ移植を含めた各種の造血幹細胞移植の標準化のための厳正な臨床試験と安全性向上のための合併症対策を検討し、我が国固有のエビデンスを蓄積することを旨とした。特に、現在の医師主導臨床試験を先取りする形で、学会と協働して適応外医薬品の導入を図る手法を初めて用いたことは大きな成果と考える。同時に、移植医療の均てん化も目指して多くの研修者を受け入れた。新規に開発したGFP遺伝子導入マウスのミニ移植モデルは、今後、移植治療や再生医療の科学的根拠を検証するための基礎研究に必須の役割を果たすことが期待されている。	造血幹細胞移植治療の標準化、新規治療の開発並びに安全性向上を目指した臨床試験と基礎研究を推進して一定の成果を挙げた。国民医療の向上に寄与した。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 再生医療等研究	12,000,000	骨髄異形成症	-
アレルツマズマを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治療および造血幹細胞移植領域における医師主導治療発展のための研究	平成19(2007)年度	神田 善伸 (自治医科大学附属大宮医療センター血液科)	本研究の目的は、アレルツマズマを用いたHLA二重以上不一致の血縁ドナーからの造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを示すことである。医師主導治療として行い、アレルツマズマの承認申請を行う。また、先端医療領域の医師主導治療における問題点を検証、抽出、解析することによって、今後の医師主導治療のあり方を考察する。	対象は、HLA適合または一重不一致の血縁・非血縁ドナーがいないがために移植を行うことができない18765歳の患者である。移植前処置はシクロホスファミドと全身放射線照射とアレルツマズマ、あるいはフルダラジン、ブスルファン、少線量全身放射線照射とアレルツマズマで行う。主要評価項目は移植後60日以内の生着不全およびグレードIII以上の急性GVHDの発症率とする。アレルツマズマは0.20 mg/kg/dayを開始用量として、3例ずつの cohorts 法で0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、あるいは0.25 mg/kgを投与し、CRM(連続再評価法)の開始用量を決定する。CRMにおいてはGVHD非発症率の期待値が90%を超える確率が90%以上となることを基準として用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定め、その結果を主要変数の評価に用いる。	平成16年12月に治療を開始した。第1 cohort(0.20 mg/kg)、第2 cohort(0.16 mg/kg)の各3症例いずれも治療の成功基準を満たしたため、平成19年度より0.16 mg/kgを開始量としたCRMでアレルツマズマの至適投与量を検討している。移植後60日以内の有害事象は第1、第2 cohortの3症例において23件、移植後60日以内の有害事象は第1 cohortの3症例で101件出現している。大半は治療との関連性が不明であるが、ミニ移植を含めた各種の造血幹細胞移植の標準化のための厳正な臨床試験と安全性向上のための合併症対策を検討し、我が国固有のエビデンスを蓄積することを旨とした。特に、現在の医師主導臨床試験を先取りする形で、学会と協働して適応外医薬品の導入を図る手法を初めて用いたことは大きな成果と考える。同時に、移植医療の均てん化も目指して多くの研修者を受け入れた。新規に開発したGFP遺伝子導入マウスのミニ移植モデルは、今後、移植治療や再生医療の科学的根拠を検証するための基礎研究に必須の役割を果たすことが期待されている。	本試験の結果として、アレルツマズマによってHLA不一致同種造血幹細胞移植の安全性が高まること示されれば、適切なドナーがいなくても移植を受けられることが出来ない多くの患者に同種造血幹細胞移植療法を適応することが可能となる。また、合理的な医師主導治療のシステムを構築することによって造血幹細胞移植領域の医師主導治療が活性化されることが期待される。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 再生医療等研究	30,000,000		-
慢性疾患としての糖尿病の病期に注目した病態の解析と、新たな診断・治療法の探索	平成19(2007)年度	安田 和基 (国立国際医療センター 研究所・代謝疾患研究部)	糖尿病は、長い慢性の経過をたどって発症・進展する特徴がある。「成因」だけでなく「病期」に基づく新しい診断治療法の開発をめざし、糖尿病の真のオーダーメイド医療の実現を目標とする。	糖尿病の発症・進展に重要な、かつ研究の遅れていた「環境因子」、「膵代謝機構とその破綻」、「合併症」の3点に注目して、独自のモデルを構築し組織的解析を行った。日本人非肥満糖尿病のモデルSendaiラットの遺伝解析を行い、また重層的な解析を可能にするヒト臨床パネルを構築した。	発生工学的モデルを用い、運動の抗肥満効果にはβアドレナリン受容体の刺激が重要であることを発見した。またプロテオーム解析の手法により、インスリン受容体基質アインソフォーム特異的な作用や、アディポネクチン作用を担う新規分子の同定を試みた。膵β細胞については、発生・分化・成熟の過程で、重要な新規分子を多数同定した。ツマガエル肝からの膵分化系を改良してさらに効率を高め、マイクロアレイ解析等により、膵臓を含む前方向経路で発現がみられる、「膵臓化」に必要な新規遺伝子の候補を同定した。マウスES細胞由来膵分化系、あるいは他臓器由来細胞から構築した膵分化系については、糖尿病発症への移植で一時的ながら効果が見られ、膵β細胞の補充に有望と考えられた。成熟したβ細胞の指標である「グルコース反応性インスリン分泌」の獲得に阻害する遺伝子を多数同定した。また、膵β細胞における全く新しい転写調節機構として、新規の機能性non-coding RNA候補を同定した。糖尿病合併症モデルを確立し、関与する分子を多数同定し、またβ細胞由来の血管内皮細胞分化系を確立し、分子基盤を解析した。個体モデルとして、膵β細胞を主病変とするSendaiラットの遺伝解析を行い、量的形質遺伝子(QTL)を同定した。またヒト糖尿病患者900人、対照600人から、ゲム、血清・尿・唾液、臨床情報などが完備したパネルを構築した。	糖尿病の病態に關係するさまざまな新規分子を得た。これらは、診断マーカーや治療標的のソースとして期待され、また創薬スクリーニングシステムとして有用である。今後糖尿病の慢性の発症・進展における「病期」の概念に応用し、ヒト様体を用いた検証、および診療への実用化が期待される。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬基礎推進研究 (ヒトゲノムデータベース研究)	121,971,000	糖尿病	-
ゲム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬・ターゲット研究	平成19(2007)年度	戸田 達史 (大阪大学大学院医学系研究科)	パーキンソン病(PD)につき1 SNP chipを用いた全ゲム関連解析を行い、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薬ノニミドを中心に抗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づく網羅的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。	1)マイクロサテライトを用いたゲムワイド関連解析2)候補遺伝子関連解析3)500K SNP chipを用いた関連解析4)原因遺伝子が未知の常染色体劣性発症性PD家系遺伝子5)遺伝子解析可能な患者の臨床データベースの構築6)PDにおける心臓弁膜症発症に関する研究	27,159個のMSと、pooled DNA法を用いた、ゲムワイドスクリーニングにより、候補領域280ヶ所を抽出した。うち164マーカーに関して、個別DNA検査を用いたタイプングを行い、P<0.001のMSマーカーを7箇所同定した。1)個のMSはSNPとしても10-8の有意な領域であった。合計187個の候補遺伝子上の302個のSNPsの関連解析、および連鎖不平衡解析により、α-synucleinに続く第2のPD遺伝子として、calbindin1を同定した。イルミナHap550アレイを用いて、患者約1000人のGenome wide association study (GWAS)の実験を行った。Call rateは、99%以上を維持した。常染色体劣性発症性PD家系において連鎖解析を行い、本家系の原因遺伝子座は20番染色体に連鎖した。この候補領域から2つの原因遺伝子候補を見出した。特に亜角素β1ヘマンゴニストと心臓弁膜症発現との関連を調べた。カルゴリン投与の40%で弁逆流の所見が見られ、対照群と比較して有意であった。	GWASでは今後PD患者1000体、理研コントロール2500体位のSNP型を同定、解析を行い、新規原因遺伝子座の候補領域を決定し、本病の原因遺伝子が同定できると考えられる。それぞれの患者の、発症年齢、主な症状、随伴症状(不随意運動、aware-off現象、自律神経症状、嚥下障害、認知症)、薬物反応性について、データベース化を行う。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬基礎推進研究 (ヒトゲノムデータベース研究)	50,000,000	パーキンソン病(PD)、認知症	-
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の開発	平成19(2007)年度	岡 芳知 (東大大学院医学系研究科)	現代の食生活と運動不足はインスリン分泌を強要する。この環境下で膵β細胞の小胞体ストレスが過大になると細胞はアポトーシスに陥る。2型糖尿病のβ細胞数減少が世界で広く認識されるようになり、膵β細胞のアポトーシスを惹起する小胞体ストレスに焦点をあてるのが、最近の糖尿病増加を解く鍵と考える。	1)膵β細胞の小胞体ストレス応答機構の解明から創薬ターゲットを見出す2)肥満糖尿病モデルマウスを用いて臓器間代謝情報ネットワーク構築を目的として3)ウオルフラム発症群モデルであるWFS1欠損マウスを用いた治療法開発4)易糖尿病発症者簡易抽出システムの確立のための候補遺伝子とそのSNP同定	慢性小胞体ストレス下での4EBP1の膵β細胞保護作用を発見Eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E)-binding protein (4E-BPs)のアインソフォームである4E-BP1の発現が、小胞体ストレスで増加する転写因子ATF4の制御下にあり、膵β細胞をアポトーシスから保護している。臓器間代謝情報ネットワーク：自律神経系による全身のエネルギー代謝維持機構を解明肝臓へのPPARγ2発現にて、基礎代謝の増加、末梢インスリン抵抗性の改善、前膵臓の改善を含め、この効果は自律神経系を介するものであり、膵β細胞の小胞体ストレスを減少させる手法となる。WFS1欠損マウスの膵β細胞アポトーシスを防ぐ・発現誘導される分子Adm小胞体ストレスが主に負荷されるwfs1欠損agoutiマウスでは、インスリン抵抗性改善薬の投与によりβ細胞のアポトーシスが回避され、糖尿病発症はほぼ完全に抑制された。易糖尿病発症者簡易抽出システムの確立への糖尿病関連遺伝子SNPの検出遺伝子が濃厚な35歳以下発症2型糖尿病患者でゲムワイドのSNP解析を実施し、有力なSNPが約10個見出された。	膵臓抑制因子4EBP1が、慢性小胞体ストレス下で膵β細胞を保護することを世界で初めて発見した。この発見は、従来の薬剤にはない全く新しい糖尿病治療法の開発につながる可能性がある。また、神経系による臓器間ネットワークにより、各臓器の代謝が関連していることを発見したが、この機構を利用して膵β細胞を増加させる、きわめて新なる治療法開発が視野に入っている。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬基礎推進研究 (ヒトゲノムデータベース研究)	36,890,000	ウオルフラム症候群、糖尿病	-
肝システム細胞を用いた毒性発現の評価解析方法の確立	平成19(2007)年度	三高 俊広 (札幌医科大学 医学部附属がん研究所)	肝前駆細胞である小型肝細胞を用いて毒性発現の評価解析方法を確立し、網羅的遺伝子発現解析を組み合わせて薬剤の副作用や相互作用を予測する技術を開発し、よとするものである。またヒト正常肝臓より小型肝細胞を分離培養する方法を確立し、不足しているヒト肝細胞の供給に道を開きたいと考えている。	・ホルモン異常状態における薬剤の代謝酵素遺伝子誘導発現の解析 甲状腺ホルモンのCYP2B1発現に対する影響をin vitro及びin vivoで検討した。また成熟化誘導した小型肝細胞の遺伝子発現 GeneChipsを用いて網羅的に解析し、成熟肝細胞と比較検討した。・小型肝細胞の増殖機構と肝システム細胞から小型肝細胞を誘導する方法の確立Foliatin/Activinの小型肝細胞における発現とその増殖に対する影響を調べた。ガラクトサミン投与により障害肝臓を産生し、肝システム細胞であるOval細胞を分離培養し、小型肝細胞への分化誘導を検討した。	・凍結保存後の肝細胞を無血清で培養するとCYP2B1発現は低下し、甲状腺ホルモン低下下肝臓においてもCYP2B1発現は低下する。この研究成果は、甲状腺ホルモンがCYP2B1の発現に必須であることを示している。成熟化誘導した小型肝細胞は、成熟肝細胞に高い遺伝子発現パターンを持つようになり、小型肝細胞の持つ未分化性や増殖能が減少・消失するようになっていることを示している。・小型肝細胞はFoliatin発現が高く、Activinの発現が抑えられているために強い増殖性を示すことがわかった。この研究成果は、ヒト小型肝細胞の増殖を促進させる培養法の改善に寄与すると考えられる。・ラットの障害肝臓からOval細胞を分離・培養し肝細胞・胆管上皮細胞に分化させることに成功した。この研究成果は、病的肝臓から分離した小型肝細胞以外のシステム細胞からも小型肝細胞を誘導可能であることを示唆している。	成熟化誘導した小型肝細胞は成熟肝細胞に相当する機能の多くを有していることがわかった。また肝システム細胞から小型肝細胞を誘導できることもわかった。ヒト小型肝細胞の分離培養が可能になり、小型肝細胞の増殖機構も明らかになったことから小型肝細胞を増やして創薬研究に使える見込みが立ったと考えられる。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基礎研究分野 創薬基礎推進研究 (トキシコロジー研究)	10,156,000	甲状腺ホルモン低下症	-

疾患関連たんばく質解析研究	平成19(2007)年度	山西 弘一 (独立行政法人医薬基盤研究所)	本研究は、我が国における五大疾患(がん、糖尿病、高血圧、認知症、免疫疾患)について、健康人と患者とたんばく質発現の差を質的・量的に評価することにより、疾患の発症や悪化、治療に関わるたんばく質(疾患関連たんばく質)を、医薬品シーム・創薬ターゲット・疾患マーカーとして有効活用するための基盤技術を開発することを目的とする。	提供された健康者を含む各種ヒト疾患血清試料(23疾患、624検体)及び各種ヒトがん患者組織(3疾患、34検体)を用いたたんばく質を質量分析法により大規模かつ高速解析するとともに、ハイオプトマトリックスの手法を用いたたんばく質の同定及び比較定量を行い、これらの結果を基にデータベースを構築した。(倫理面への配慮)全ての研究は各機関と創薬プロテオームファクトリー(PF)の倫理委員会の承認後、当該倫理規定に従って患者検体の採取・解析等を実施した。	PFの主な研究結果は以下のとおりであった。1)各研究機関から提供された日本人健康者及び糖尿病等23疾患の全ての血清(624検体)について、cIAT法による高発現たんばく質と臨床情報とを関連解析可能とするデータベースを構築した。今後、日本人健康者等と各疾患血清との統計解析が可能となった。今後は、発症原因や病態、治療内容、採取時期等を選択し、解析検体数を増やすとともに、解析方法等の多様化、高感度化に対応できる高品質な解析試料の調製とロコモイクスやメタボロミクス等の導入などにより新たなバイオマーカーの開発や創薬ターゲット探索の迅速化を図ることが極めて重要と考えられる。	463,620,000	糖尿病、認知症	-	-	
ランダムアブローチによるエイズおよびエイズ関連疾患に対する新規治療標的の網羅的探索および新規治療薬開発	平成19(2007)年度	武部 豊(国立感染症研究所 エイズ研究センター)	エイズおよびエイズ関連疾患に対する新規治療標的の網羅的探索および新規治療薬開発	ウイルスタンパク質の生物学的性質を利用した各種アッセイ、および細胞培養による新たな感染・増殖アッセイ系を開発・樹立し、化合物ライブラリーを基に、新規阻害剤の探索を行った。また、プロテオミクスの手法を用いて、ウイルス増殖に関与する新しい宿主因子・治療標的の探索を行った。	新規HIV-1阻害剤の探索を進め、1) Gag-pg6多量体形成を阻害するシーム化合物172A6(森川班員)。2) HIV-1 Vpr拮抗剤(AM1、YAM2)(増田班員)。3) submicromolarのEC50をもつHIV-1阻害剤(駒野班員)。4) Net阻害剤生物質20(岡田班員)などを同定した。またプロテオミクスの手法を用いることにより、Rev結合タンパク質SF2p32と核小体内で相互作用するFIBおよびUNNP1を同定した(高橋班員)。またHIV-1 Envのウイルス粒子への取り込みに関与する因子として報告されているTIP47の機能の検証を行った(村上班員)。一方、エイズ関連疾患として重要性の高いHCVに対する創薬シーム探索を進め、これまで類似を見ないHCVエンター阻害剤を同定した。しかも、非常に興味深いことに、Molecular dockingを用いた解析の結果、本阻害剤の分子構造はHCVエンター受容体CD81分子そのものである可能性が明らかとなった(武部班員)。また、エイズ関連慢性腫瘍の原因として重要なEBV EBNA1タンパク質のp97への結合阻害活性をもつ化合物の探索を行い、いくつかの候補化合物を同定した(山根班員)。本研究班の第3の柱として核酸創薬に向けた基盤的解析法の開発を行い、ウイルス配列内で保存度が高く、高度のRNA干渉効果をもち、且つoff-target効果(副作用)の少ない至適siRNAを設計するWeb server siVirus(http://siVirus.RNAip.jp)を、出版・公開した(程班員)。	新規阻害剤スクリーニング系の開発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創薬シームを同定した。これらで類似のないHCVエンター受容体CD81を直接の分子標的とする新規のHCVエンター阻害剤の同定は特記すべき成果と考えられる。	30,000,000	エイズ	-	新規阻害剤
画期的な重長類HIV-1モデルによる抗エイズ薬、エイズワクチン評価基盤技術の開発に関する研究	平成19(2007)年度	明里 宏文 (独立行政法人医薬基盤研究所・霊長類学研究所)	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類を用いたトランスジェニックサルは不可欠である。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いたモデル動物である実験用サル類/HIV-1感染・発症システムを確立することを目的とする。	今年度は第一世代のサル指向性HIV-1クローンであるNL-DTSRを用いたマカク属サルへの感受性について、細胞レベルおよび個体レベルにおいて解析を行うとともに、よりサル細胞での複製・増殖に最適化されたいわゆる第二世代サル指向性HIV-1クローンの構築に向けた基礎研究を行った。	NL-DTSRへのマカク属サル由来PBMC感受性はサル種により大きく異なっていた。感受性の高いサル種では、細胞レベルのみならず個体レベルでも同ウイルスの感染増殖が確認できた。また同時にサル細胞を用いた劇化ウイルスの遺伝子解析結果を基に、NL-DTSRより増殖効率等で後段に優れたMN4/MN5分子クローンが得られた。	39,775,000	エイズ	-	-	
天然資源を元にした新規医薬リード化合物の発見に関する研究	平成19(2007)年度	関田 節子 (徳島大学 香川薬学部)	全世界には約34万種の植物があり、その30%が民間薬的に利用されており、そのうち一部の植物成分は医薬品や医薬品のリード化合物として利用されてきた。また、成分と薬効との因果関係が明らかでない民間薬から画期的な医薬品が見つかる可能性が高く、これまでに重要な医薬品が薬用植物から見いだされてきた。最新のゲノム創薬といった新しい創薬手法の開発の中でも、ゲノム情報から得られたターゲットタンパク質に作用するリード化合物として天然物の重要性が再認識され薬用植物資源の創薬への有効性が望まれている。本研究では、薬用植物資源研究センターが保有する植物を利用して、メカボリックシンドロームを中心とする多元的なスクリーニングを行い、活性物質を明らかにし新薬開発のリード化合物としての可能性を探ることを目的とする。	文献調査により民間薬的に利用されている成分と薬効についてアッセイを実施した。アモラーゼ阻害活性阻取抑制活性は、現在までの結果では、チオウラシル系の植物等12種に活性が認められた。植物Aにおいては1/1000濃度で約30%の抑制活性を示した。抗腫瘍活性においては、植物B、トウダイグサ科の植物Cにおいて1/1000濃度で約50%の抗腫瘍活性を阻取した。今回発見した植物の活性のうち数種は文献未記載であり、今後の活性本体の究明に興味もたれる。(注：一部の植物に関しては特許取得などの理由により学名を非開示とし、それらについてはアットファットでの記載とした)	当該研究機関で保有している薬用植物およびこれまでに収集した海外の薬用植物・生薬について文献調査を行いメカボリックシンドローム、癌、熱帯感染症を対象に活性試験を行った。その結果、これまでに未検討であった活性が認められ、一部については活性本体の化合物を分離し、新規化合物、既知化合物の化学構造を明らかにした。	10,000,000	癌	-	-	
細胞研究資源の資源化ならびに品質評価法・特性解析法・特異性解析法に関する研究	平成19(2007)年度	増井 徹 (独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部)	培養細胞は医薬品開発・再生医療研究など多岐にわたる研究において必須の研究資源として利用されている。本研究では細胞資源バンク(年間分譲3100アンプル・保有資源数3000株)として、①新たな細胞資源の品質管理・資源化法の開発 ②汚染の無い高品質細胞資源供給基盤の構築 ③ゲノム解析・遺伝子発現解析・機能解析による標準化された細胞資源の構築 ④ゲノム解析・遺伝子発現解析・機能解析による標準化された細胞の構築を行い、研究者の研究を積極的に推進する研究基盤の構築を図る。	本研究では、①新たな細胞資源の品質管理・資源化法の開発 ②汚染の無い高品質細胞資源供給基盤の構築 ③ゲノム解析・遺伝子発現解析・機能解析による標準化された細胞資源の構築を行ったため、遺伝子導入方法の確立、ゲノム詳細解析の実施、ウイルス・マイコプラズマ汚染検査等を行った。	<新たな細胞資源の品質管理・資源化法の開発>ヒトプロモーター遺伝子(hTERT)の遺伝子導入のためのレンチウイルスベクターを作成し、ヒト細胞の不活化技術に関する技術開発を行った。これにより細胞系幹細胞の不活化技術を確立することで、様々な生体機能を有した細胞の構築が可能となり、創薬への応用が期待できる。また、様々な生体機能を有した細胞の構築を実現し、創薬への応用が期待できる。また、様々な生体機能を有した細胞の構築を実現し、創薬への応用が期待できる。また、様々な生体機能を有した細胞の構築を実現し、創薬への応用が期待できる。	本研究を通じて、国内の多くの研究者によって樹立された培養細胞の品質を高感度化し、個々の細胞を排除した細胞を除去する研究システムを確立した。さらに、経路や汚染を含む細胞研究に利用することの問題点をチームレベルに共通し、正しい細胞を利用するよう積極的に啓蒙活動も行っている。これにより多くの研究者が経路や汚染を避ける必要性を強く認識するようになってきているという具体的な成果が上がっている。	45,000,000	-	-	
生体超微細分子可視化技術によるナノDDSとがん標的治療	平成19(2007)年度	大内 憲明 (東北大学大学院 医学系研究科)	本研究では機能性ナノ粒子の超高度計測技術を用い、生体分子及び薬物の細胞内・生体内動態ならびに腫瘍組織を可視化する。本技術により薬物の作用・耐性機序の解明と創薬、がん可視化による完全な外科的切除等、次世代がん診療の展開に貢献することを目的とする。	1. 高感度計測を可能とする蛍光-X線-MRI/ナノマーカーの開発2. 高速共焦点レーザー顕微鏡システムを用いた超微細in vivoイメージング法の確立と細胞内タンパク質の動態観察3. 生体における腫瘍タンパク分子標的マッピング技術として、深部組織蛍光マーカー検出に不可欠な超音波蛍光検出法を開発。4. 蛍光マーカーコーティング技術として有望なリウキを用いた蛍光ナノビーズのコーティング技術の開発。	[結果]①ナノDDSによる分子レベルでのがん細胞可視化技術を開発した(Cancer Res. 2007)。②がん細胞への薬剤経路として重要な腫瘍血管におけるナノ粒子サイズ毎の挙動の画像化並びに定量化に成功した。ナノ粒子は「方向性を持った運動」と「拡散」を併せた挙動を示し、二つの運動の定量化により、腫瘍血管からがん細胞に至るまでの時間を予測し得た。これはがん細胞への薬物到達過程効率を向上するための重要な知見であり、薬物開発及びがんの個性に応じた治療への応用が期待される。③シリカコーティング化銀イオン(Ag)の体内動態-X線造影剤としてAgIを作成し、X線CT、電顕で体内動態を検討した。種々異なる造影効果及び肝排泄を示唆する結果を得た。排泄経路の特定は安全性確保において極めて重要であり、造影効果の特徴を生かした医療応用が期待される。(考察)現在までナノ粒子の一粒子可視化は一定の成果を挙げ、基盤技術は確立したが、応用に結びつく研究が必要である。今後は、①腫瘍組織に長距離滞留する多量ナノ粒子の構築、②腫瘍内の薬物動態を最適化するサイズのマッキングナノ粒子の開発、③安全性を確保する手段として完全な体外排泄に導くコーティング技術の開発を計画している。	今年度はin vivo計測可能な高速共焦点顕微鏡システムを開発並びに分子イメージングに成功した。さらに生体深部に存在する蛍光色素の高感度計測に成功したことから、全体としてほぼ予定通り研究を遂行できたと考えられる。	38,480,000	癌	-	-

<p>細胞移植医療における細胞のイメージングへ向けた新規細胞ラベル化用MRI造影剤の開発</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>山岡 哲二(国立循環器病センター研究所先端工学生工学部)</p>	<p>多くの疾患に対する根治的手法として期待されている細胞移植療法であるが、その作用機序の解明は進んでいない。特に自家細胞移植では移植細胞の認識と容易ではない。本研究では、移植細胞の低浸透トラッキングを可能にする、新規造影剤の開発という基礎的な研究シーズを確立し、小動物から大動物までの疾患モデル動物における細胞移植療法のメカニズムを定量的に進めることで、細胞移植の臨床化のためのトランスレーショナル研究を推進する事を目的としている。</p>	<p>細胞との相互作用が極めて小さい水溶性高分子であるポリビニルアルコール(PVA)の側鎖にガドリニウムキレート分子を結合させたBVA-DOTA-Gdを合成した。合成した新規造影剤をエレクトロポレーション法により細胞内に導入した。移植実験として、ラット下腔血腫モデル、および、ラット脳梗塞モデルを立ち上げるとともに、移植した細胞を移植し、新たに導入した小動物用MRI造影剤のセトアップと撮像条件の最適化を進めた。</p>	<p>エレクトロポレーションにより細胞内に導入された造影剤分子は、細胞質領域に局在しており、また、細胞増殖性や分化能力には影響を与えないことが明らかとなった。また、いずれの細胞でも、10日間以上わたって、細胞からの有意な漏出は認められず、約1年間にかけて移植細胞MRIにより追跡できる性能を有していると考えられる。構築したMRI造影剤を皮下に導入したマウスでは、移植細胞を認識することができ、これは、細胞内に存在する機微量の造影剤の存在を示唆する結果が得られていることを示す。キャリアーとして選択したPVA分子がGdの周囲環境の水を確保しているためではないかと考えられる。このような現象を詳細に説明することで、さらなる感度の向上が図れるであろう。さらに、担体として用いたPVAは、周囲組織に取り込まれることなく排泄される材料であることから、移植細胞が死滅した際には、体外に排泄されることを期待される。</p>	<p>得られた高分子化MRI造影剤であるPVA-DOTA-Gdは、細胞との機能に与える影響が極めて小さい世界初の新細胞追跡プローブである。樹立細胞株であるNH1/3T3やラット腎臓由来細胞系幹細胞など多くの細胞に対して極めて汎用性の高い細胞ラベル化システムであることが証明され、細胞移植による疾患治療メカニズムを解明できる極めて有効な手段となる。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究(ナノメディスン研究)</p>	<p>46,000,000</p>
<p>ナノ分子イメージングを活用した次世代創薬アプローチ</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>盛 英三(国立循環器病センター研究所心臓生理部)</p>	<p>がんや循環器疾患の分子標的薬の開発に向けて、1)標的タンパクの分子構造解析に基づく薬剤探索(創薬スクリーニング)と、2)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)を開発した。</p>	<p>1)創薬スクリーニング:既に構造を決定したCalcineurin Homologous Protein (CHP2)の阻害剤の創製を目指す。CHP2はがん細胞に特異的に発現し、イオン交換輸送体(NHE)の活性化を通じて細胞内pHを上昇させてがん細胞の増殖機能を活性化させる。初期創薬標的タンパクとして、ペプチド中のRVV-X(Russell's viper venom factor X activator)の構造を決定した。RVV-Xは循環系で血液凝固因子X(factorX)を活性化する。2)薬効スクリーニング:新規GTP結合蛋白質Rit、Rinファミリーの機能を解析してあらたな分子標的治療薬の開発に繋げる研究を目指し、Ritが他の癌遺伝子Cdc42の水解促進に作用することを突き止めた。</p>	<p>1)創薬スクリーニング:CHP2蛋白質表面にある窪みから阻害剤結合部位を特定し、そこに結合する可能性の高い分子候補をプロポバ化合物として選択した。プロポバ化合物とCHP2結合部位のドッキング・シミュレーションに基づいて大規模化合物ライブラリから候補化合物を探索した。現在までに20以上の化合物に対して生化学評価を行った。RVV-XはヒトADAMファミリータンパクの重鎖(ツックに相当)と二つのレクチン様の軽鎖(取っ手部)から構成され、factor Xを補足するのにも都合の良い分子形状を持つことを明らかにした。2)薬効スクリーニング:RADメインをもちつ分子SNX27、AF6、PI3K、RalGAP、RGLなどRitの結合を抑制し、RGL3がRitの活性化を細胞内で抑制するツールとして有用であることを解明した。Ritを細胞内で発現させることRinファミリー分子のCdc42のGAP活性が増加して、Cdc42が不活性化されることがわかった。</p>	<p>本研究を通して次世代創薬の基盤技術形成に貢献した。創薬スクリーニングではCHP2阻害剤の構造に基づく創薬手法の開発と次期標的として血液凝固因子の活性化に関する分子機構を解明した。薬効スクリーニングでは細胞内情報伝達に関する分子イメージング技術に成果を挙げた。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究(ナノメディスン研究)</p>	<p>45,000,000</p>
<p>ナノサイズリボソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>南野 哲男(大阪大学医学系研究科 循環器内科学)</p>	<p>急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、梗塞後心不全はく生活の質の低下や医療費増大を招くため、心筋梗塞に対する新たな治療法の開発は厚生労働行政上重要な課題である。本研究のめは、1)医薬工・企業の異分野連携にて、心筋梗塞や心不全などの病的臓への特異的薬物送達のための新技術の開発、2)特許戦略に基づいて作成されたステルスリボソーム化製剤を用いた新しい心筋梗塞治療薬の創薬である。</p>	<p>最初に、電子顕微鏡にて心筋梗塞部位を詳細に検討した結果、血管内皮構造の破壊を認め、がん組織と同様に、ナノサイズリボソームの開口部への集積が期待された。そこで、麻酔下ラット心筋梗塞モデルを用いて、蛍光標識リボソームを用いた検討をおこない、虚血再灌流部位への特異的集積を確認した。また、麻酔下リボソームを用いた検討により、リボソーム化されたアデニンの血中滞留時間の延長、虚血再灌流部位への集積増加が確認できた。さらに、リボソーム化により、アデニンの血圧低下や脈拍数低下が軽減され、同時に、心筋梗塞後小動脈収縮効果や致死的不整脈軽減作用が増強されることをラットおよび大型動物(イヌ)にて確認した(特開2007-073016)。また、主任研究者らは薬剤Xの経口投与にて心筋梗塞サイズを軽減することを特許申請しており、そのリボソーム化に成功した。リボソーム化アデニンや薬剤Xの前臨床試験(安全性試験・薬物動態試験など)を早期に開始する予定である。</p>	<p>リボソームを用いた心筋梗塞治療薬の開発が期待される。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究(ナノメディスン研究)</p>	<p>45,000,000</p>	
<p>種々のγ線検出を用いた早期疾患診断プローブの開発とコンパニオンカメラによる複数核種同時イメージング</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>榎本 秀一(独立行政法人理化学研究所・ナノテク&研究ユニット)</p>	<p>本研究は、複数分子同時イメージング用新核医学核種合成と新プローブの創製を行い、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。</p>	<p>新核医学核種探索と新プローブの創製:1)核種製造技術の確立と多核種同時イメージング用新核医学核種の探索2)新プローブ探索と合成(糖尿病バイオマーカー探検とプローブ化)3)新プローブによるGREI多核種同時イメージング4)実用化のための基礎医学研究と他マルチリティとの比較装置開発と検証1)GREIによる複数分子同時イメージングと改良2)Si/CdTeコンパニオンカメラによる複数分子同時イメージングと改良</p>	<p>新核医学核種探索と新プローブ創製本年度はAVFサイクロトロンで48V、67Cu、65Zn3核種を製造。陽子照射核種製造法を小型サイクロトロンに適用を検討。糖尿病早期診断プローブとして、68Ga-DOTA-octreotideを自動合成法確立。糖尿病マウスmicroPETイメージングは、特異的集積はなかった。GREIでは、肝および非特異的組織集積がみられ、特異的ではなかった。臨床的に発現する受容体や酵素集積物の探索を行っていく。装置開発と検証GREIとSi/CdTeコンパニオンカメラによるマウスの複数核種同時イメージング実験を実施。アドラネール1131、85SrCl2、65ZnCl2、99mTc等の複数分子同時イメージングで世界初成功。PET用プローブを用いた撮像実施。γ線後方散乱現象の影響が判明。GREIのγ線相互作用位置の高精度測定法を開発。1mmの分解が可能。γ線トラッキング法実装。約3倍感度程度向上を実現。99mTcでコンプトン散乱検出効率が低下が判明。検出器配置最適化やトリガーロジックの改良で解決はかかる。</p>	<p>本年度は48V、67Cuおよび65Znの製造に成功し、新プローブ合成への供給ができた。新プローブ創製は、DOTAによる生体物質へのPI標準は、イメージングプローブとして使用可能を証明。別の特異集積バイオマーカーも必要性が判明。GREIとSi/CdTeコンパニオンカメラを用いて小動物等の撮像実験を行い、世界初イメージングを実現。PET用プローブを用いたGREI撮像実験で、信号処理回路幅帯域安定性、γ線後方散乱現象等の臨床応用開発の問題点を明確化し、それらの解決法を検討。</p>	<p>45,000,000</p>	
<p>脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>古幡 博(東京慈恵会医科大学総合医学部研究センター・脳神経イメージング研究室)</p>	<p>経頭蓋超音波脳血拴溶解療法の臨床適用を目標として開発中のTCT-LoFu(Transcranial Targeting Low Frequency Ultrasonic Thrombolysis)について、その安全性を1.急性脳梗塞遠隔モデルに由来し、画像診断的及び病理組織学的評価、2.脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHR/SP)による評価により検証すること、また頭部XCTあるいはMRIと超音波治療診断統合化システム(BVS)のポラリティによる有効性検証を目的とした。</p>	<p>安全性の検証は、1.重量類としてニクイザル10頭を用い、急性脳梗塞モデルを作成し血栓溶解治療を実施し、rt-PA単独投与群とTCT-LoFu治療群について肉眼所見及び病理所見について比較した。2.脳動脈硬化充満モデルとしてSHR/SPを用い、rt-PA単独投与群、US併用群のほか、比較対照群として生食投与群の3群比較を行った。US併用群では低周波超音波の出力条件を変えて短期照射し、その副作用を神経病理学的に評価した。またBVSの有効性を健常ラットマウス例にMRI測定を行い、各例のTO-CF値と対応するMRI断面画像を表示させ、断面像における中大脳動脈表示位置のずれを調べた。</p>	<p>急性脳梗塞遠隔モデルによる安全性検討では、rt-PA単独投与群とUS併用群において、肉眼所見では出血率に差が無かった(各群例中3例)が、ミクロ所見ではUS群全例に出血を認めた。しかしその出血は血管網内の小出血で症状性出血と考えられるmassiveな出血は認められず、安全性が示されたと考えられた。SHR/SPによる安全性評価においては、生食(PS)群、rt-PA単独投与群、US併用群とも、脳内性梗塞内の出血率は平均50%程度の値を示し、US曝露による特異的出血率増大は認められなかった。しかし、massiveな出血所見はUS曝露群にのみ認め、本開発で提唱するUSの照射条件として超音波強度の適正化の必要性が考えられた。BVSシステムについて、TO-CFとMRIの断面像が概ね一致し場合は、その精度は1mm程度であり、臨床使用に充分な精度であったが、中には1cm程ずれたデータも存在した。これは、2基準点BVSに合わせるマーカの配置に影響されており、マーカ配置の工夫などで精度向上し得ることを明らかにした。</p>	<p>開発した経頭蓋超音波血栓溶解装置において、治験委員会との協議のもとに臨床を開始するに充分な有効性と安全性の前臨床的試験/研究を終了した。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究(身体機能解析・補助・代替機器開発研究)</p>	<p>63,529,000</p>
<p>治験推進研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>社団法人日本医師会(社団法人日本医師会)</p>	<p>わが国で質の高い治験を実施するために構築中の全国規模のネットワークである大規模治験ネットワークの登録医療機関を対象に次の研究課題を募集しこれらへの採択・支援を、目的を達成することとした。1)治験の計画に関する研究(治験の実施の準備等に必要資料を作成し、治験実施医療機関の選定に関する準備を行う)2)治験の調整、管理に関する研究(治験の実施の準備等に必要資料が既に作成されているものに対して、選定された治験実施医療機関が治験を実施する)4)地域治験ネットワークの整備に関する研究(大規模治験ネットワークの登録医療機関群でネットワークを構成した地域治験ネットワークの治験推進体制を充実・強化する)</p>	<p>医師主導治験に関する研究である1)から3)については、新規22課題及び継続44課題の計66課題を採択した。現在の治験実施状況は、すでに治験を終了して承認を取得済のものが2件、承認申請中のものが3件、治験実施中のものが5件、治験準備中のものが4件、残念ながら実施した治験の結果や外圍での開発状況の変化により研究を中止したものが2件である。医師主導治験を実施した医療機関の中には、企業治験における治験依頼者の役割を理解し、医療機関の役割を見直すことで、治験依頼者の医療機関との協働関係を築くことに成功した医療機関もある。医師主導治験の経験は、企業治験より効率的に実施するためにも有用であり、治験の推進につながっている。地域治験ネットワークに関する研究である4)については、継続課題を採択し、治験推進体制の充実・強化を支援した。いわせて、これまで採択した地域治験ネットワークを対象に製薬企業との直接の意見交換の機会を提供する「治験ネットワーク・製薬企業合同フォーラム」を開催した。当該フォーラムについては製薬企業からも好評を得ており、継続した開催も検討されている。</p>	<p>国内の治験推進のためにも本研究事業を継続的に進めていく必要がある。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究(総合技術開発)</p>	<p>998,362,000</p>	

早期前立線がんにおける根治術後の再発に関する標準的治療法の有用性に関する研究(若手医師・協力者活用に関する研究)	平成19(2007)年度	内藤 誠二 (九州大学大学院医学薬学研究所泌尿器科分野)	「早期前立線がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の有用性に関する研究」は根治的根治術が施行された後PSA再発を来した患者を対象に、内分泌療法に先行し放射線療法を行う群と行わない群による前向きランダム化比較試験を行い、内分泌療法前に放射線療法を行うことの臨床的有用性を明らかにする研究である。本臨床研究チームは当該施設の研究センターとも協力し、この臨床研究およびその他の臨床研究や治療の推進に積極的に貢献することを目的としている。	a組は上記テーマについて、横溝寛を指導者、安達拓夫若手医師、鶴田美香を臨床研究協力者として、組織した。b組は江藤正俊を指導者、阿部立部を若手医師、有本步を臨床研究協力者として組織し、「腎・尿管結石器における標準的治療法の有用性に関する研究」を中心テーマとして、臨床試験、治療を担当した。	a組の対象研究は平成19年度末現在、98名の登録が得られているが、重篤な有害事象はなく、放射線治療の品質管理も良好である。登録症例数が予定を下回ったことが問題であったが、全施設での登録検体患者の調査、参加施設の入れ替え、患者への説明医の同意、コメディカルによる臨床試験の定期的結果、説明・インプレットの作成、配布、カルテ用シート等の配布などの対応を行った結果、H19年3月からH20年3月26日までの約1年間44例の登録があり、登録数は急増した。H19年9月の班会議の際に行った詳細な登録検体患者数に関する調査では、出席した25施設において、PSA上昇速報から1年以内に登録可能なPSA値である0.4ng/mlに到達しそうな患者は80名存在することが明らかとなった。これらの患者を確実に recruit することで登録が推進されるものと期待される。b組は、「腎・尿管結石器における標準的治療法の有用性に関する研究」を中心テーマとして、H19年度は、医師主導の臨床試験を12件(85例)、治療を11件(26例)、市販後臨床試験を1件(1例)、実施した。	当該臨床研究および多くの治療や臨床研究がこれらテーマの活用によって円滑に実施することができた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究経費)	14,562,000	前立腺がん	—	—
多施設臨床研究ネットワークの中核機能を担うクリニックリサーチセンターの整備	平成19(2007)年度	武林 亨(慶應義塾大学医学部)	大学医学部・病院として新しい高度先進医療と面期的創薬に寄与する治療・臨床研究実施体制を確立すること、および質の高い研究実施支援体制(人材育成システム・データ管理体制・信頼性保証体制)の整備を通じて、関連機関における臨床研究ネットワークを構築すること	研究開始時の現状分析で取り組みを優先すべきと考えられた5つの側面に、平成19年3月30日に告示された新たな治療活性化5か年計画の中核病院に期待される体制・機能を加味し、以下の6つの観点から取り組みを行った。(1)治療・臨床研究の実施・実施支援体制の整備。(2)治療・臨床研究の体制・効率の改善。(3)データ管理システム等の開発・導入(IT化の促進)。(4)人材育成。(5)信頼性保証体制の整備・啓発活動。(6)国際共同治療・医師主導治療・質の高い臨床研究への取り組み、以上を通じ、治療・臨床研究の担い手となる治療を含む臨床研究の研究者、研究支援人材の育成を図った	臨床研究・治療を専門とする人材の育成に必要な基盤の整備が進んだことにより、一元的な体制が整い、データ管理に際し、プロトコル作成支援、臨床研究教育などを含めた総合的な実施支援体制が構築された。これにより、今後、医師主導治療や多施設共同臨床試験の積極的な実施を図ることとする。また、治療環境の整備に基づき、稀少疾患や難治性疾患、あるいは高度な医療基盤が必要とされる比較的難易度の高い治療や臨床研究の実施推進を図る	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経費)	85,000,000	—	—	—	
小児臨床研究実施・支援体制整備についての研究	平成19(2007)年度	中村 秀文(国立成育医療センター 病院・診療管理室)	病院と研究所の連携により、臨床研究の教育・人材育成・支援・データ管理・審査の体制を確立し、日本全体の小児治療・臨床研究のリーダーシップをとれる体制を整備する。	整備の主旨は、1)臨床研究教育体制の整備と、2)小児治療・臨床試験ネットワークの中核病院として、国際共同研究にも対応可能な実施・支援・審査体制を整備することであり、整備された体制は研究終了後も維持することを目指す。具体的には、1)臨床研究教育体制の整備、2)臨床研究・治療の審査・管理体制の整備、3)有害事象報告・監査体制の確立、3)データマネジメント体制・生物統計支援体制・プロジェクトマネジメント体制・臨床試験支援体制の整備、4)拠点医療機関と連携した小児治療ネットワークの基盤の整備、5)成育医療臨床研究センターの設立による機能的有機的統合、の各課題について、主任・分担研究者を中心に、組織を挙げて取り組む。	機能的組織である成育医療臨床研究センターを開設、規定・細則等を整備し、運営委員会をコアとした運営体制を整備した。人材育成として医師5名・データマネージャー3名・CRC3名・生物統計家1名の教育・研修を進め、OJTとして14件の臨床試験の立案・調整等支援(うち2件は医師主導治療)と、小児では困難とされる薬物動態試験(フルPK1件、PPK等2件)の実施支援を行っている。毎週の教育レクチャー・勉強会も継続し、外部からの研修受け入れも開始した。データセンターについては、データマネージャーの研修と、独立したIT環境や手順等の整備を終了し、多施設臨床試験2試験のデータマネジメントを開始した。治療のみならず臨床研究全体の審査・管理体制の強化を行い、有害事象報告・内部監査・適性管理なども開始した。拠点医療機関・製薬協・海外専門家と意見交換を行い、治療の全プロセスの見直しと、小児治療ネットワーク設立の作業を進めており、薬物動態試験、国際治療等への参画準備中である。現状では、併任者と非常勤スタッフにより作業が進められており、恒常的な体制とするためにさらに組織としての検討を進める予定である。	成育医療臨床研究センターという機能的な組織を整備し、臨床研究の教育・人材育成・支援・データ管理・審査の体制を進めている。これら体制をさらに整備し、また恒常的な体制にするために、組織全体での検討を進めていく予定である。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究経費)	59,795,000	—	—	—
がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発	平成19(2007)年度	藤原 康弘(国立がんセンター中央病院 臨床検査部)	国立がんセンターにおける臨床研究の円滑な遂行を促進すると共に、全国のがん臨床研究の促進・質の確保並びに研究に関わる人材の養成を目的とする。	1)クニカルデータマネジメントシステムの開発2)臨床研究コーディネーターの整備、教育3)医師主導治療の実施に関する標準業務手順の改訂及び新規作成4)倫理審査委員会事務局の整備	1)クニカルデータマネジメント(CDM)昨年度からの継続雇用を含めて、データマネージャー6名を雇用。計10試験についてCDMを実施。クニカルデータマネジメントシステム(CDMS)等の開発も実施した。2)臨床研究コーディネーター(CRC)の整備と教育昨年度から継続雇用を含めて、CRC 8名(看護師5名・薬剤師1名・臨床検査技師1名・臨床心理士1名)を雇用。医師主導臨床試験30試験、医師主導治療3治療(うち調整業務業務系)は1治療の支援を実施。その中「臨床試験サポート標準業務手順書」を策定し運用している。また、治療管理室所属の臨床試験コーディネーターと共同でCRC導入研修プログラムの作成を行った。さらに臨床研究専門職のための各論セミナーを共催した。3)医師主導治療の実施に関する標準業務手順書の改訂及び新規作成医師主導治療の実施に関する各種業務の標準業務手順書の改訂及び新規策定を行った。4)倫理審査委員会事務局の整備倫理審査データ登録システムの作成と運用を開始した。また、倫理審査委員会における審査規程を作成した。	開発したODMSについては、改変を行いいつどこでどの臨床試験のみならず今後は他医療機関への提供も可能である。また、CRC導入研修プログラム等及び医師主導治療標準業務手順書については、活用を重ね、これらを活用し、他医療機関からの研修者の受入・情報の共有・提供を今後は計画している予定である。倫理審査委員会の審査基準については、次年度から運用し、内容修正等を行った上で、導入ならびに他医療機関への提供を行う。	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経費)	100,000,000	—	—	—
小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成	平成19(2007)年度	中川 雅生(滋賀医科大学 医学部)	小児の臨床研究を推進するため、臨床研究に精通した医師や治療コーディネーター(CRC)等の人材育成と環境整備に向けた教育プログラム作成を目的として研究を企画した。	滋賀医科大学の医学生に臨床研究に関する基礎知識、医薬品の開発と承認について講義し、次いで治療の意義と医師の役割、臨床研究における倫理性と科学的信頼性の重要性を理解させることを目的に、治療支援部門での臨床実習を開始した。また、医学生が臨床試験における生物統計学を理解できるような実習教材を試作した。滋賀県下の小児科病院内小児における医薬品適応外使用の現状と問題点を解説し、それが臨床研究に対する意識を高めるかを検討するため、3つの臨床試験を企画、参加の意思を確認した。小児を専門とするCRC育成に向け、滋賀医科大学の2名のCRCを小児科の臨床生とし、講義の知識が小児治療を支援する上で有効を検討した。小児の治療参加に即時的な因子を抽出するため、医療機関及び教育機関において小児と保護者を対象に、小児が治療に参加することについてアンケート調査を行った。	治療の臨床実習に対し、「講義だけでは漠然とした治療のイメージが具体化され、その重要性和必要性が認識できた」という感想が多く、医学生が臨床研究を理解し、親近感を抱くよう効果があったと評価できた。小児に処方された医薬品の6割が適応外であったこと、適応外使用に伴う患者や医師の不利益、診療報酬上の問題等の情報提供は、小児科医の臨床試験への参加意欲を高めたことから、継続的な情報提供と啓発が必要と考えられた。CRCが講義から得た知識は、医師等の発達段階を考慮した対応が可能とし、プロトコルで求められる検査や評価法を理解する上で有用であったことが示された。小児治療に関するアンケートでは合計3,185名から回答が得られ、参加意思には治療の認知度と小児の年齢が重要な因子であったことから、低年齢の小児とその保護者を対象とした治療の啓発と介入が必要と考えられた。	臨床研究に精通した医師の育成には、医学生から継続してレベルに応じた臨床研究の教育を受けられるプログラムの提供が必要で、そのために文部科学省と厚生労働省の有機的な連携が重要と考えられた。小児を専門とするCRC育成には、聴講生等、系統的に小児科の知識を得る機会を備えた教育プログラムの構築が有効と考えられた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究経費)	16,501,000	—	—	—
多施設共同臨床研究を推進するための戦略的国内外ネットワーク整備とそれを担う人材育成	平成19(2007)年度	相澤 好治(北里大学 医学部)	本研究は、申請者所属機関がこれまでに蓄積した国外研究教育機関との密接な協力関係、幅広い臨床試験経験と臨床研究に関する教育経験を元に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するとともに、これを支える臨床試験推進のための幅広い知識と実践的能力を有する人材を育成することを目的とする。	現状についての情報を収集、分析するとともに、平成20年度4月の社団法人北里研究所との合併を踏まえ、合併後の治療、臨床研究における附属病院の連携の在り方についても併せて検討を行い、効率的な治療、臨床研究の基盤整備に向けて検討を行った。	以下のような成果を得た。1. 学内治療・臨床研究推進・実施組織の整備 三年間の研究終了時に治療・臨床研究の実施と人材育成機能を有する独立したAROを完成させるべく、本年度は治療、臨床研究の支援組織として、医学部附属北里臨床研究センター(KCRC)を発足させた。2. 情報ネットワークシステムの整備治療及び臨床研究の効率的な実施を図るため、関連施設間の情報ネットワークシステムの整備を行った。前年、四つの大病院と、KCRCおよびデータセンター機能を有する臨床薬理研究センターとの間にセキュリティ機能を有するネットワークシステムを構築した。3. 国際共同治療の実施標準化プログラム、台湾国防医学院と共同による第一相試験実施に関して合意、抗がん剤の第三相試験についてもプロトコルを作成、またコトレヒト大学とは臨床研究および人材交流に関する契約を締結した。4. 啓発活動および倫理対策病院院に対する治療および、臨床研究への関心を高めるために、医学部ニュースや研究会開催による啓発活動を開始した。また、中央IRB設置に向け、現在、複数存在する倫理委員会の現状を分析し、効率的な委員会のあり方を検討した。さらに利益相反に関する委員会の設置準備を開始した。	上記の成果を受け、次年度より、治療および臨床研究の効率的な実施と海外共同治療の実施によりOJTを主とする国際的に活躍する人材の育成を開始する。情報ネットワークシステムと医師および患者データ収集システムの本格稼動を開始し、治療および臨床研究の効率的な実施に対する評価を行う。以上から治療の効率的な実施が可能となるモデルを確立することにより、学外の医療機関にネットワークを拡大する。これによりさらに効率的な治療の実施システムを確立すれば、治療におけるわが国の国際競争力が高まることが期待される。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床研究基盤整備推進研究経費)	86,596,000	癌	—	—

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 19(2007)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)	本研究事業は、日本国内で臨床薬理学の専門知識・教育体制を有する6大学によるネットワークを構築し、さらに今後のグローバル開発戦略として重視されるアジアとの連携体制を欧米諸国の状況にもよむつつ確立し、実際にグローバル臨床試験を遂行することを目的としている。	平成19年度の研究事業の成果としては、国内6大学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-GUPINET)を構築し、韓国臨床試験ネットワークの提携を実現した。さらに、欧州(英国、オランダ)の実情に学び、オランダ施設及び韓国とのデータモニタリングシステム共有化を実現した。また、大病院附属病院に国際共同治験に対応できる総合臨床研究センターが創設され、早期臨床試験事業専用構様が本年年度には開設されることとなった。また、Advanced clinical trial staffを養成するフェロニッシュ制度を設けて人材育成を行うことを骨子とする。また、平成19年度においては、早期臨床開発が先進的な方法論を有し、医薬品開発がさかに行われているオランダ、英国を訪問し、実情を調査する。	本研究事業を契機に、グローバル早期臨床試験の実施体制の整備が済み、国際共同治験の打診も複数独立する。3年間の研究事業の終了後は自主独立の運営が可能な、日本発・日本主導でグローバル開発を行える、質の高いAcademic Research Organization (ARO)が確立することが期待される。	厚生労働科学 研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 医療 技術実用化総 合研究(臨床研 究基盤整備推 進研究経費)	78,069,000	—	—	—	—	
アフォーミク 臨床研究機 関(ARO)を 用いた臨床 研究拠点を 整備する ための研究	平成 19(2007)年 度	齋藤 康国 (立大学法 学部附属病 院)	臨床研究の中心的役割を担うため人材育成、データセンターの構築、AROの設置が不可欠であり以下7項目を実施する。(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サイエンスとの融合、(6)被験者に対する保護体制の確立、(7)被験者登録付センターの設置	(1)医師3、薬剤師2、法律家1名を固定型人材として雇用し、臨床研究に関する講義を実施した。(2)来客や病棟のスタッフを対象とした教育を開始した。また近隣の基幹病院の研修受け入れ、教育研修プランを作成した。(3)病院内の組織のひとつとしてAROを位置づけ計画全体の司令塔となる委員を設け、AROの組織構築を開始した。(4)臨床試験立案等の支援体制を確立し被験者登録付システムを併せて臨床試験症例データ管理システムを導入した。(5)研究計画立案時の助言を目的として(3)で設置した委員会と下部組織としてシニア評価専門部会を設置した。(6)IRB委員に対し研修を行い医療スタッフに対し臨床研究に関する講義を実施した。教育用マニュアル資料を作成した。(7)被験者登録付システムの導入を臨床試験症例データ管理システムと連動して実施した。初年度は目標をほぼ達成できた。固定型および流動型人材育成として院内・院外の医療関係者に対し教育を行った。この取り組みはマスコメでも紹介されるに至った。大学としての組織体制の整備を行い今後の臨床研究拠点としての役割を担う準備ができたと考えられる。	本年度はAROを用いた臨床研究拠点整備として7つの目標を掲げ具体的な方策を立案し達成した。来年度以降も計画に沿って実施する。	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 進研究経費)	86,590,000	—	—	—	—	
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 19(2007)年 度	三好 出国 (国立精神・ 神経センター 治療管理 室)	治験活性化5カ年計画では、日本の治験環境の改善を改善するためには治験の実施促進だけでなく、治験の基盤をなす臨床研究の質と量を改善することが必要であることが指摘された。当研究は、国立精神・神経センターにおいて、臨床研究の基盤である人材ネットワークを創出するものであり、精神科・神経内科毎科で教育・コンサルテーション・実施のサイクルを医師主導治験などの企画・実施を通じて作るものである。	1)臨床研究支援センターの構築・平成19年度に生物統計家を配置し、臨床研究コンサルテーションシステムを構築した。2)人材育成：平成19年度はCRC2名、遺伝カウンセラー1名、専門性の高い医療事務員を雇用し、育成を開始した。また、臨床試験セミナーなどを開催し、中核病院としての役割を果たした。3)医療情報管理解析体制の整備：平成19年度にプロコロン作成の支援を行うチームを整備した。4)臨床研究コーディネーター体制の整備：平成19年度には外部機関に当センターの客観的評価を依頼し、試験・研究の円滑なコーディネーションを行うための具体的な目標を設定した。5)臨床研究の実施に向けて、プロコロン作成などを行った。以降、平成20年度には臨床試験センターを構築するとともに、臨床共同臨床試験を推進し、被験者(患者)の啓発活動や情報発信、試験への円滑な参加を強化する。さらに、臨床研究において発生する有害事象の報告体制の確立を行う。平成21年度には外部教育プログラムを利用すると共に、精神・神経領域に特化した教育プログラム、研究の科学的・倫理的側面について定期的に監視・指導するモニタリング・監査機能を整備。EDC(Electronic Data Capturing)を用いたデータセンター機能を備え、臨床研究基盤として機能することを旨とする。	プロジェクトマネージャー、データマネージャーやスタディコーディネーターを養成することにより、治験を含めた臨床研究全体を支援する臨床研究支援センターを構築し、創薬に向けた医師主導治験、質の高い介入試験、多施設共同臨床試験を実施することが目標になっている。	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 進研究経費)	69,973,000	—	—	—	—	
日本臨床薬 理学会認定 制度を基本 とした臨床 研究従事者 教育プログラ ムの開発 研究	平成 19(2007)年 度	小林 真一 (聖マリアン ナ医科大学 医学部)	本研究は厚生労働省の治験を含む臨床研究基盤の整備施設推進のため、日本臨床薬理学会認定制度委員会と医療機関が共同で体験型教育プログラムを開発する事を目的とする。	①日本臨床薬理学会認定制度委員会が若手医師向け教育カリキュラムを策定した。②集約患者による若手医師向けの同意取得方法セミナーを行った。③医師向け医学統計WSを実施した。④CRC教育WSを行った。⑤参加型臨床研究を立ち上げた。⑥一般市民向け公開講座を行った。⑦各医療機関での治験実施施設の実態調査を行った。	①若手医師向けの臨床研究に関する教育カリキュラムの原案が策定できた。②同意取得方法セミナーでは同意取得のロールプレイ後フィードバックが行われた。③医学統計WSでは医療統計の参加型教育プログラムを実施した。④初心者CRC教育WSでは模擬患者に同意取得の実技を行った。熟練者CRCでは同意説明文書や論文の批判的吟味について参加型教育WSを行った。⑤経験医師の指導のもと研究計画書作成から倫理委員会承認を経て臨床研究を試行した。⑥公開講座では臨床研究の意義、CRCの役割、高血圧症と治療薬の講演があった。⑦北里大学東病院、久留米大学治験センター、大分大学臨床センターの治験施設視察を行った。治験を遂行する医師を教育するためのカリキュラム策定を行った。必要最小限の項目についてまとめ、今後、日本臨床薬理学会員以外にも有効であり、同意取得プロセスの教育として、ロールプレイによる参加型セミナーが有効であり、現場からのニーズが明らかとなった。医療統計WSは参加型教育で医療統計に対する理解も深まったことから実践的な教育プログラムである。初心者と熟練者CRCのためのWSは参加型であったことから、満足度も高く他地域での開催が望まれた。臨床研究の教育として臨床研究を経験豊富な医師の指導のもと行事が若手医師に重要である。治験に関する一般市民向け公開講座では講演内容もストーリーを持たせた。北里東病院では第1相試験の実施施設を視察した。久留米大学では治験センターで治験を行う医師に対して教育を行った。大分大学では臨床薬理外来を設けた。	治験実施医師の教育プログラムを作成した。初心者と熟練者CRC向けのWSを開催した。同意取得セミナー、医療統計WSを開催すると同時に体験型臨床研究を試行した。新たな形一般市民向け公開講座を行った。	厚生労働科学 研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 医療 技術実用化総 合研究(臨床研 究基盤整備推 進研究経費)	30,000,000	—	—	—	—
ヒト心筋・骨 格筋からの 心筋幹細胞 株の樹立と 未期の心不全 動物モデル を用いた心筋 細胞移植実 験に対する研 究	平成 19(2007)年 度	松原 弘明 (京都国立 医科大学 医学研究科)	末期心不全への心筋再生医療は世界中でまだ実施されていない。我々は、少量のヒト心筋材料よりヒト心筋幹細胞の単離・増殖・増殖を世界に先駆けて確立した(国際特許申請済)。臨床実用化に向けて、大動物を使用した前臨床試験を実施し、安全性・有効性を検証し、臨床試験のPhase I/IIaのプロトコルを構築して、世界中で初めての心筋再生医療の実現化を目的とする。	心臓幹細胞移植とbFGFシフト併用移植による相乗的な心機能改善効果は治療4週後において約12%もの不全梗塞心筋の生室駆出率の改善と3%の梗塞重量の減少を認めた。この細胞移植とbFGFシフト併用移植による相乗的な心機能改善効果は骨髄由来幹細胞移植では認めず、本研究における心臓幹細胞移植の心筋再生における特異的有用性を示した。さらに、並行して行われた追試2の長期観察試験にbFGFシフト併用移植は、4ヶ月経過後においても心臓幹細胞移植とbFGFシフト併用移植群では高い生着率を、心機能改善効果も保持されていた。いかなる奇形腫、異形細胞腫の形成、不整脈の発生は確認されなかった。	世界に先駆けて開発したbFGFシフト併用心臓幹細胞移植治療は、世界で最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 医療 技術実用化総 合研究(基礎研 究成果の臨床 応用推進研究 経費)	32,000,000	—	—	—	—	
国産新規ウ イルスベク ターを用いた 重症症血 液に対する 新GCP準 拠点を治 療臨床研究 研究(備案)	平成 19(2007)年 度	米満 吉和 (九州大学 大学院医学 部総合外 科総合外 科治療研 究(備案))	本研究は、全く新しい概念に基づく(国産新規ウイルスベクター(組換えセンダイウイルス:SeV)による、慢性動脈閉塞性(重症虚血肢)に対するPhase I-IIa相臨床研究であり、具体的には以下を目的とする。1. 国産ウイルスベクター-SeVの臨床上の安全性の確認 2. 効果を示すと考えられる用量の確認 3. 新GCP準拠臨床研究による第1相臨床データの集積 本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象として3年で完了する。その後は企業主導の後期相治療へ移行し、製剤化を目指す。	2008年3月現在、6例(第1ステージ:3例、第2ステージ:3例)への投与が終了し、第3ステージアップ前の観察期間である。第1ステージでは45件の有害事象を認め、うち43件はGrade Iであった。重篤な有害事象として登録番号103(1件:下腿切開)、同105(重複2件:遊切筋)が登録され、この2症例は速やかに厚生科学審議会へ報告された。第三者委員会では因果関係は否定できないものの、科学的・医学的見地から後進の増進を判断され、臨床研究の継続は可とされた。第2ステージではAROの有害事象が2件、登録番号201に発生しているが、いずれも投与前のものであり因果関係は無い。登録番号102(第2ステージ)は投与後安静時疼痛の軽減に加え、歩行距離が約2倍に延長、2ヶ月経過後も維持されている。登録番号201(第2ステージ)は投与後4ヶ月で安静時疼痛の消失、トレッドミル試験で完走する状態に改善した。本症例では趾尖麻痺が認められるようになった。同203、204も投与後安静時疼痛の軽減、歩行距離の延長を認めているが、現在観察期間中である。	第1、第2ステージとも、臨床研究に直接起因する有害事象は検出されておらず、このベクター量は耐容量であり、手技的にも安全に施行可能であることが明らかになった。一部の機能評価項目で症状の改善が見られていることから、今後増量により、より薬効が明確になると期待される。	厚生労働科学 研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 医療 技術実用化総 合研究(基礎研 究成果の臨床 応用推進研究 経費)	56,460,000	—	—	—	—	

乳児重症ミオクローニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究	平成19(2007)年度	井上 有史 (国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部)	乳児重症ミオクローニーてんかん(SMEI, Dravet症候群)は、頻回の発作が極めて難治に経過し、発作重積が多く、精神運動発達遅滞、治癒をきたす重症性疾患である。近縁疾患を含めると、本邦で千人単位の患者の存在が想定される。既存の抗てんかん薬の効果は限られるが、EUで希少疾病薬として承認されているStiripentolは効果が高い。本研究は、本薬をすみやかに導入するために、日本における充分な準備態勢を整えることを目的とした。	1 乳児重症ミオクローニーてんかん患児の治療状況を把握し、新薬導入の必要性について調査する。2 臨床研究の基盤整備、治癒を想定した事務作業(治癒薬概要書、治癒実施計画書の作成)を行う。3 StiripentolのCompassionate useを、予想される治癒プロトコールに沿って行う。4 必要な検査法を確立する。5 希少疾病承認薬の今後の現状と課題に関する情報を集め、検討する。6 Stiripentol臨床試験に関わったEUの医師およびフランスの製造会社と議論する。	乳児重症ミオクローニーてんかんは重篤な疾患であり、発作軽減のためのあらゆる試みが行われるべきであるが、既存の抗てんかん薬では十分な効果が得られない。EUで承認された希少疾病治療薬stiripentolは発作回数を減少および発作持続を短縮させる効果と日本発症の症例でも示した。副作用は併用薬の量を調整することによって回避可能であった。この有効な薬剤を早期に本邦へ導入することが望まれる。そのために必要な基盤は整備した。	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(臨床試験推進研究経費)	10,000,000	乳児重症ミオクローニーてんかん	-	-
造血幹細胞移植を受けたライソゾーム病患者に対する酵素補充療法法の適応と投与方法の確立に関する臨床研究計画の作成	平成19(2007)年度	奥山 虎之 (国立成育医療センター)	ムコ多糖症Ⅱ型酵素製剤イデロサルファーゼが昨年10月に承認された。本研究では、酵素補充療法法の全国的な普及に先駆けて、既存治療のひとつである造血幹細胞移植の再評価を行うとともに、造血幹細胞移植との比較検討と併用療法の可能性について検討する。	わが国において1985年2005年に造血幹細胞移植が施行されたムコ多糖症Ⅱ型の患者44例について、患者背景、移植方法、移植結果などについてレトロスペクティブな調査を行った。また、イデロサルファーゼは、わが国の臨床試験を実施せずに海外治療を受けるために迅速審査で承認された。治療未実施のデモリトを克服した上で、イデロサルファーゼでの投与試験を、多施設共同で行った。	造血幹細胞移植を受けたムコ多糖症Ⅱ型患者44例のうち、34例(77.3%)では初回移植でドナー由来の生着が得られ、8例(18.2%)では拒絶された。生着に対して有利に有意の相関を示していた因子としては、移植細胞源としての骨髄(臍帯血)に対して、同胞ドナー、HLA適合ドナーなどであった。日本人経産ハンター症候群患者10名に対して、未承認薬であるイデロサルファーゼを投与試験を行った。肝臓サイズの正常化と尿中のグリコミノグリコランの著明な低下を投与で認めた。また、いずれの症例でも、投与を断念するような重篤な副作用は認めず、日本人症例に対しても安全に投与できる薬剤であることが確認された。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床試験推進研究経費)	10,000,000	ムコ多糖症Ⅱ型	-	ムコ多糖症Ⅱ型酵素製剤イデロサルファーゼ
タクロリムスの難治性クローン病治療に向けての臨床試験実施計画に関する研究	平成19(2007)年度	千葉 敬 (京都大学大学院医学研究科)	クローン病(CD)は若年者に発症する難治性の炎症性腸疾患であり、わが国でも増加しつつある。CD発症には大腸常在細菌叢に対する異常な免疫反応が関与しているため免疫抑制薬を中心とした治療が行われているが、現在の保険適応薬剤に抵抗性の難治例が存在する。タクロリムスはわが国で開発された優れた免疫抑制剤で、すでに移植後拒絶などに保険承認を受けて優れた効果をおいている。しかしながらCDについては、その効果が期待できない患者数が多いなどの理由から臨床試験の計画はない。本研究はタクロリムスの難治性CDに対する保険適応承認を最終目標と、その効果について質の高いエビデンスを得るための臨床試験を計画することを目的とした。	現行の内科治療で治療困難な難治性CD患者にタクロリムスを投与し、投与量、投与期間などを検討した。投与量は血中濃度により3群(低用量 0-5、中 5-10、高 10-15mg/ml)に分けた。評価は、疾患活動性指数(CDAI)の変化でおこない、副次項目として、ステロイドの減量効果も検討した。さらに副作用の出現についても検討を加えた。	難治性のクローン病に対するタクロリムス投与の大規模臨床試験の実施としては、高用量で短期間の投与方法をとることが適切と考えられた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床試験推進研究経費)	10,000,000	クローン病(CD)	-	免疫抑制剤
シリウムスによるリンパ管筋腫症の第Ⅲ相国際共同臨床試験(MILES trial)	平成19(2007)年度	中田 光新 (新潟大学医学部学総合病院内生命科学医療センター)	リンパ管筋腫症(Lymphangioleiomyomatosis: LAM)は若年女性が罹患し進行性予後不良の難治性稀少疾患である(15年生存率68%)。現時点で有効な治療法は無い。本邦で約173例が報告されている。最近、米国で免疫抑制剤シリウムスのⅠ/Ⅱ相試験が行われ、呼吸機能が改善することが確認された。07年より国際共同臨床試験がスタートし、新潟大学と近畿中央胸部疾患センター分施設として参加している。本研究では、本邦の患者へのシリウムスの有効性と安全性を検証し、GOLの向上を目指す。	我が国の割り当て目標症例数は、30例である。臨床試験は二重盲法を用いて行われ、適格患者は登録後、匿名番号化され、さらに実薬群と偽薬群に無作為に割り付けられ、本邦より薬が高価格で送られてくる。患者は当初2mgの薬剤を服用するが、定期的には血中薬物濃度を測定し、用量を調節する。検査データと有害事象はweb上で本部に登録する。患者の血圧は定期的に本部に送付する。1年目には3ヶ月毎、2年目には6ヶ月毎に肺機能をチェックし、12ヶ月後の一砂量改善を主要評価項目とする。各アーム患者25例1年目に達したところで、中間解析し、実薬と偽薬群の肺一砂量改善の有意差 P値が0.0054以下であれば、盲検を解除、偽薬群を実薬群に交差編入する。	企業による国際共同臨床は、すでに一般的であるが、医師の国際共同研究ネットワークによる国際共同臨床試験は日本とくに経験がなく、実施にあたっては、さまざまな問題をクリアしなければならない。その過程は、日本がそれぞれ貴重な経験となり、今後このタイプの国際共同臨床試験に生かしていけると思う。	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(臨床試験推進研究経費)	71,833,000	リンパ管筋腫症	-	免疫抑制剤
早期乳癌へのラジオ波焼灼療法的安全性および有効性の評価	平成19(2007)年度	木下 貴之 (国立がん研究センター中央病院 乳癌学系研究科)	本研究では、本邦で許悪性腫瘍に対して保険収載されているラジオ波焼灼療法(以後RFA)が、乳がんにおいて、安全かつ有効に働くかどうかを評価する。	本研究は、初年次にまず乳癌組織におけるRFAの焼灼効果を確認し、RFA手技の安全性および有効性を検証するためにPhaseⅠを行うこととする。症例数は、30例(ブロードコントロール20%を見込んだ)37例と設定する。乳癌切除術の適応例に対してCRFAを施行後、乳房を切除し、その安全性および有効性を検証する。本研究終了後は、RFAと現行の乳房温存術との比較試験などPhaseⅡレベルの臨床試験を行い、胸部温存術(早期乳がん)に対するラジオ波焼灼療法(RFA)の保険適応化を目指す。	乳癌に対するラジオ波焼灼療法、適応決定における妥当性およびその手技の安全性が確認された。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療技術実用化総合研究(臨床試験推進研究経費)	10,000,000	乳癌	-	-
アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究「J-ADNIコホースタディ」	平成19(2007)年度	岩坪 威(東京大学大学院薬学系研究科)	AD根本治療薬の有効性を評価し速やかに実用化するには、疾患の本質過程に直結したバイオマーカーの特定が不可欠である。このためにADNI研究では世界統一のプラットフォームを用いて、MRIやPETデータの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立し、根本治療薬の臨床試験に役立てることが本研究の目的である。	臨床コアの朝田は利根町コホート場として、複数の心理検査バッテリーを用いた認知症臨床症状評価の複数化について検討を行った。同、荒井は従来本邦での定例の存在しなかったODRIにつき、J-ADNIにおける遂行方法について検討を加えた。山田はPETと臨床評価を併用したADの臨床総合評価法を検討した。柴野はADおよびコントロール被験者血漿中のアミロイドβをELISA測定し、その診断的意義につき検討を加えた。松田はMRIによる脳像のゆがみ補正法について検討した。伊藤は多施設PET研究における標準化データ体制について検討した。佐藤は画像・臨床データを集積するデータベースを策定、設立した。	画像・体液バイオマーカーを駆使したADの進行度マーカーを確立するJ-ADNI研究の遂行が本邦においてよい可能となった。	厚生労働科学研究費補助金 研究分野 長寿科学研究総合研究	29,000,000	アルツハイマー病(AD)	-	-
超少子化時代における新たな不妊症原因の究明と社会へ即した治療システムの開発	平成19(2007)年度	阿久津 英憲(国立成育医療センター生殖研究所生殖研究部、生殖研究所)	ライフスタイルの変化により出産時年齢は高齢化し生殖と加齢との関連性に係る疾患や現象に対して、科学に基づいたエビデンスを与え社会に即した生殖医療システムを構築し国民に提供することを目指す。更に、生殖と加齢の問題について、加齢と卵細胞の質に与える影響に関する科学的エビデンスを創出する。	子宮内膜症例では好妊率が低下する。時間経過とともに子宮内膜症が増悪すること、また卵巣(卵)が萎縮することから、より適切な早い治療計画が必要である。来年度に向けて、新たな治療薬の研究データをもとに社会に即した治療法の標準化を目指す。本研究は初めて子宮内膜症患者血液の生体液中のsCD44を明らかにした。CD44との関連で子宮内膜症の進行に抗する体内防御メカニズムを捉える新たな可能性を示唆している。Th1細胞の確認をし、IL-17受容体を介した作用が子宮内膜症で起っており、IL-17が子宮内膜症の進展を促進することが推測された。SRCと疾患に関わる解析は、良性疾患における解析は非常に少ない。本研究は卵巣性子宮内膜症ではSRC-Iが強く発現していることと免疫因子もその進展に関与している可能性を示唆するものであった。今後このようにリンド酸依存性疾患に対し共役因子を解析することが重要になると考える。子宮内膜症についても現在GnRHゴナドトリン、ダナーン、低用量ピルなどが治療薬として用いられているが、共役因子の重要性が確認されればこれを抑制するような創薬にも貢献することができると考えられる。	女性のライフスタイルに合わせ、これまでの社会的QOLを減らすような治療法にとどまらず、分子レベルで子宮内膜症の一端を明らかにし、科学的エビデンスを構築し現在の社会に即した治療法を確立して、加齢と卵子の質に関する適切な実証系が存在しないためにこの領域の研究が進んでくると考えられた。本研究において、基盤となる研究システムの構築が整ってきた。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 子育支援総合研究	29,720,000	不妊症	-	-

<p>難治性小児がんの臨床的特性に関する分子情報学的解析とその知見に基づく診断治療法の開発に関する研究</p> <p>平成19(2007)年度</p> <p>清河 信敬 (国立がん医療センター研究開発部)</p>	<p>小児がんは小児期の死因の上位を占めるが、適切な治療を行えば完全治癒も期待されるため、発症時の正確な診断、症例ごとの治療反応性予測、QOLを考慮した体系的治療層別化が重要である。そこで本研究では、難治性小児がんを対象に包括的・体系的な生体分子情報解析(オックス)を行って、臨床的特徴に関する分子情報を網羅的に明らかにし、その知見を新規診断・治療法開発に応用することを目的とする。</p>	<p>小児がんの臨床検体、細胞株(疾患特異的キメラ遺伝子を任意発現させたものを含む)を対象とした、高密度SNPアレイを用いた網羅的ゲノム構造解析、DNAチップを用いた網羅的遺伝子発現解析、定量PCRを用いたメタ遺伝子発現解析、RT-PCR/直接シークエンシングによる遺伝子変異の同定、フォーサット/ナノバームプラットフォームによる蛋白発現解析、LC-MSによる発現調節解析を行った。</p>	<p>神経芽腫等についてゲノムコピー数異常・アレル不均等のゲノムワイドなマッピングを行い、そのゲノム構造異常の特性を明らかにし、疾患関連性の遺伝子の候補を同定した。芽腫等種の網羅的遺伝子発現解析を実施して、特徴的な遺伝子発現プロファイルを明らかにした。小児急性骨髄性白血病の体系的な遺伝子発現、治療経過中のWT1遺伝子の発現と予後の関係について解析した。悪性リンパ腫、白血球の蛋白・糖鎖発現解析から疾患あるいは亜群に特有の発現パターンを特定した。以上の解析をさらに進めることで、診断や治療層別化に有用な分子発現様式の同定や小児がん病変解析への応用が期待される。開業系前駆細胞Ewing肉腫特異的なEWS-ETSキメラ遺伝子を発現させて肉腫の形質的部分的獲得を示し、さらにその発現機構について解析を進めている。上記研究推進を支える上で重要である小児がんの中央診断、検体保存の基盤整備を進めた。今後新規知見を積極的に新規診断法として導入して行う。</p>	<p>臨床検体を中心とした小児がんの包括的・体系的な生体分子情報解析を実施するとともに、小児がんのトランスレーショナルリサーチ推進を支えるための基盤研究として中央診断と検体保存システムの整備を行った。今後さらに臨床を進め、各分子解析結果の意義を明らかにし、診断や治療における構造的因子探索に応用していくことで、難治性小児がんの治療に貢献することを目的とする。</p>	<p>25,100,000</p> <p>小児がん</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 がん研究費 障害対策研究分野 第3次対がん総合戦略研究</p>
<p>消化器がん個別化医療におけるファンクショナルゲノム解析と、プロトタイプミクス、メタボロミクスとの臨床応用と治療体制の確立</p> <p>平成19(2007)年度</p> <p>門田 守人 (大阪大学医学系研究科)</p>	<p>消化器がんの大規模症例を対象に、がん組織の遺伝子・タンパク質発現プロファイルによるがんの転移・再発の予測診断系と、がん患者の末梢血からメタボローム解析によるバイオマーカーを探索し、prospectiveな検証によって分子個別診断のevidenceを示すとともに、その成果を臨床応用化することを目的とする。</p>	<p>消化器がん大規模症例の集積コンソーシアムにより、登録・集積された症例を対象に、遺伝子発現はDNAチップ、タンパク質発現はNBS(2-nitrobenzenesulfeny)法を用いてそれぞれ発現プロファイルを取得し、がんの転移・再発に関わる予測診断系を構築した。またがん患者の末梢血からフルエシメタメタ分析を用いたメタボロミクス技術を用いてメタボローム解析を行った。倫理面への配慮(本研究ではゲノムは取らないが、3名合同のゲノムに関する指針)に準じた情報管理を行い、大阪大学の倫理規定に従って、患者の同意が得られるサンプルを使用した。</p>	<p>症例集積コンソーシアムにより約4000例の消化器がん組織と臨床情報が集積された。このうち大腸癌170例、肝臓癌100例、胃癌170例の遺伝子発現プロファイルと、それぞれ異時性の転移予測が75%、80%、75%可能な遺伝子群を同定した。また大腸癌12例のNBS解析により、128種類の関連遺伝子を同定した。さらに大腸癌83例のメタボローム分析より、特異度79%、感度74%結果が得られた。遺伝子発現はRT-PCR法で、タンパク質は発現プロファイル法にてそれぞれ大腸癌(10名)の発現が、増殖因子カシメキム-ERK-RSKと伝わるシグナル伝達系に制御されることを示し、(7)新規サイバイン阻害剤が放射線感受性増強効果を検討した。(8)ケミカルバイオロジー手法で新規血管新生抑制物エポキシノールBを見出した。</p>	<p>本研究では、がんの遺伝子・タンパク質の両者から得られた基盤的研究の成果と、がん患者の末梢血のメタボローム解析によって得られた特異的メタボローム解析の結果を、臨床研究デザインに合わせprospectiveに解析することで、トランスレーショナルリサーチとして十分なevidenceが得られることが期待され、臨床応用化の基盤が整えられてきた。</p>	<p>25,250,000</p> <p>大腸癌</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 がん研究費 障害対策研究分野 第3次対がん総合戦略研究</p>
<p>新しい薬物療法を導入とその最適化に関する研究</p> <p>平成19(2007)年度</p> <p>田村 友秀 (国立がんセンター中央病棟総合病棟)</p>	<p>分子標的治療薬を中心とした新しい薬物療法の最適化を目指す。具体的には、(1)臨床検体を用いた効果・毒性に関するバイオマーカーの探索、(2)薬剤感受性/耐性規定因子の解析と新薬の最適化研究、を実施する。</p>	<p>本研究組織は、主任研究者の他、8名の分担研究者で構成される。内容の詳細は、次項に記載する。(倫理面への配慮)基礎研究においては、施設の実験規定に従って、動物実験は適正飼育を行い、善悪を最小限に抑えるよう配慮する。臨床研究においては、IRB承認、倫理研究およびヒューマン遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、IRB承認、被験者の同意、個人情報保護の遵守を必須とした。</p>	<p>今年度は、以下の成果を得た。(1)非小細胞肺がん患者のcirculating endothelial cell(CEC)値と効果・予後の関連を解析した。(2)胃がん生後組織の網羅的遺伝子発現解析で、効果・予後の予測遺伝子群を見出した。(3)乳がん手術後の細胞周期プロファイル解析と効果・予後の関係を解析した。(4)肺癌がん、乳がん手術後、体におけるα-ボクサー結合タンパク質-YB-1(YB-1)の核局在の意義を検討した。(5)乳がん組織試料におけるPETの意義を評価した。(6)P-糖タンパク質(P-gp)の発現が、増殖因子カシメキム-ERK-RSKと伝わるシグナル伝達系に制御されることを示し、(7)新規サイバイン阻害剤が放射線感受性増強効果を検討した。(8)ケミカルバイオロジー手法で新規血管新生抑制物エポキシノールBを見出した。</p>	<p>臨床検体のバイオマーカー研究において、CEC値、細胞周期プロファイル解析、YB-1の核局在は予後・治療効果予測マーカーとして有望である。胃がんにおける予後・効果の関連遺伝子群の同定とともに、個別化治療への応用が期待される。感受性規定因子および新薬の最適化研究において、分子標的薬によるα-糖発現変動による化学療法との併用療法開発に向けた重要な知見である。新規化合物エポキシノールBの同定および最適化は新たな創薬として注目される。</p>	<p>59,500,000</p> <p>非小細胞肺がん</p> <p>癌細胞</p> <p>新規サブタイプ阻害剤</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 がん研究費 障害対策研究分野 第3次対がん総合戦略研究</p>
<p>新戦略に基づくがんの閉鎖に関する研究</p> <p>平成19(2007)年度</p> <p>松村 保広 (国立がんセンター東病棟臨床開発センターがん治療開発部)</p>	<p>DDS製剤の非腫瘍モデルでの薬効、併用効果を臨床試験へ反映するといったDDS製剤のトランスレーショナル研究を行う。第2世代のDDSの作製を行う。DDS製剤と免疫療法との併用療法の有用性について検討する。栄養試験時に誘導されるオートファジーと栄養代謝との関連を検討する。栄養代謝選択的細胞毒性物質の探索を行なう。</p>	<p>1)腫瘍血管の数の違う腫瘍でNK012とCPT-11との抗腫瘍効果の比較、2)第2世代DDS創生のための抗体作製、3)DACHP内包ミクスに粒径36nmの単分散粒子に調製した、腫瘍内分布と抗腫瘍効果の検討、4)Colony2(GC)-HUVEC抗腫瘍モデル、マウス骨髄細胞由来の樹状細胞(DC)にiNOS、Colony2担当がマウスiNOS-OHP誘入TF-PEGUホルソームとpulsed DCの併用効果を検討、5)オートファジーによる細胞死誘導の検討、大腸癌外科切除術におけるオートファジー活性化の程度をLC-2タンパク質の免疫染色により評価、6)栄養代謝選択的細胞毒性物質の探索</p>	<p>1)腫瘍血管が少ない腫瘍がん、多い腫瘍がん高者でNK012はCPT-11に比べ著明な抗腫瘍効果をもたらした。2)eDNAアレイ解析では新規高規で20種類以上の腫瘍マーカーが等量とがきた。3)オートファジーマウス比べ、DACHP内包ミクスは有意に高い腫瘍内活性を示した。4)OHP-TF-PEGUホルソームと免疫療法を併用した群で有意な抗腫瘍効果を示した。5)オートファジー阻害による細胞死の誘導は栄養代謝状態でのみ認められた。大腸がんではLC2タンパク質の蓄積が認められた。(6)カビ培養液から新規なペプチド化合物が抽出された。SN-38はその抗腫瘍効果は時間依存性であるので、高濃度の集積と長時間の腫瘍内滞留と除去をまたすNK012はSN-38のプロドラッグとして理想的と考ええる。DACHP内包ミクスは、高いがん集積性と組織浸透性を有すると考えた。オートファジーの活性化が栄養代謝環境での大腸癌細胞の生存を助長し、大腸癌の発生・進展も促進していることを示唆した。</p>	<p>本研究で得られたDDS製剤の知見が各臨床治験プロトコルに盛り込まれた。臨床マウスをもとに、トランスレーショナル観点から基礎・臨床両方向の研究を展開するべきである。</p>	<p>59,250,000</p> <p>大腸癌</p> <p>DDS製剤</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 がん研究費 障害対策研究分野 第3次対がん総合戦略研究</p>
<p>悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究</p> <p>平成19(2007)年度</p> <p>洪井 壮一 (国立がんセンター東病棟第二領域外脳神経科)</p>	<p>悪性神経腫瘍に対し、新しい観点からの有効な治療法を開発し、標準的治療法として確立することを目的とし、「星細胞腫grade3-4」に対する化学放射線治療としてのACNU併用療法とProcabazine/ACNU併用療法とのランダム化比較試験(PhaseIII/III試験)を実施する。</p>	<p>星細胞腫grade3・4で、20歳から69歳の患者を対象とし、手術による放射線診断確定後、14日以内に登録・割付けを行う。A群は、放射線開始時より536日ACNU 80mg/m²を静脈内投与し、60Gyの高線量照射を行い、さらに8週ごとに同様のACNUを再投与で、最大12コース投与する。B群は、放射線治療開始と同前および93日自から510日間procabazine 80mg/m²の経口投与を行い、8日目および43日目ACNU80mg/m²を静脈内投与する。照射後も同様に10日間のprocabazineの投与98日ACNU静脈内注射を行い、これを8週ごとに最大12コース実施する。</p>	<p>本試験は、平成14年度に組織されたJCQG脳腫瘍グループ19施設の協力のもとに実施された。国内でもTemozolomide(TMZ)の使用が認められた事を受けて、第II相臨床試験が終了し時点(A群55例、B群56例)で本試験の登録を停止した。これまで国内の脳腫瘍関係のいかなる臨床試験もなかった登録患者となった。現在経過観察中であるが、11例が、登録開始100日以内に死亡した。中央値がA群16.2ヵ月、B群17.7ヵ月であり、本来、群別間の比較はできないが、EORTC/NCIQの放射線+TMZ群の14.6ヵ月に比べ優れていた。一方、無増悪生存期間中央値については、A群6.0ヵ月、B群6.3ヵ月であり、放射線+TMZ群の6.9ヵ月に比べて若干劣っている傾向を示した。</p>	<p>JCOG脳腫瘍グループが組織され、国内での悪性脳腫瘍に対する臨床試験の基盤が出来上がり、大規模な多施設共同試験を計画することが可能になった。本臨床試験の結果、悪性神経腫瘍に対し、ACNU併用の化学放射線治療は有効であるが、有害事象も高濃度で認められることから、国内での標準治療も放射線+TMZが適切と判断された。今後は、TMZを主体とし、さらに有効な治療法の開発が望まれる。</p>	<p>24,000,000</p> <p>脳腫瘍</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 がん研究費 障害対策研究分野 がん臨床研究</p>
<p>HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法とのランダム比較試験</p> <p>平成19(2007)年度</p> <p>安藤 正志 (国立がんセンター中央病棟第一領域外脳科)</p>	<p>予後不良なHER2過剰発現の乳癌術前化学療法(臨床試験II-IIIA)において治療効果の向上を目指し、アズチクリン系薬剤併用化学療法に引き続いてHER2蛋白に対する抗体であるtrastuzumab(Tmab)併用で、パクリタキセル(PX)1回投与とドセタキセル(DTX)3回投与の病理学的完全寛解(COR)率を比較する第II相臨床試験を8施設が参加する共同試験として実施した。また、Tmabを治療薬として中外製薬株式会社より提供を受け、医師主導型治療として実施した。この試験により、より治療効果の高いレジメンを選択を目的とした。</p>	<p>対象症例は、組織診で浸潤性乳癌と診断、臨床病期II期/IIIA期いずれかに該当かつ(乳腺超音波検査で腫瘍径2cm未満+乳腺超音波で腋窩リンパ節転移陽性、乳腺超音波で腫瘍径2cm以上)、HER2過剰発現、18才以上65才以下、PS 0-2、適切な骨髄、肝、および腎機能を有する。心臓出現60以上、本人より同意書。治療レジメンは以下の群のいずれかがランダム化割付け。(1)シクロホスファミド500 mg/m² / 2回(100 mg/m² / 2-5回) + DTX 80 mg/m² 2回(12コース) + Tmab 8-6 mg/kg/3週(14コース) (2)CEF療法(11と同) + 4コース-DTX 75 mg/m² 3週(1回 × 4コース + Tmab 8-6 mg/kg/3週(1回) + 4コース)いずれの治療群も術後Tmab 8-6 mg/kg/3週(1回) × 14コース</p>	<p>平成19年3月に登録開始、平成20年3月時点で試験へ86例を登録した。重要な有害事象は12件(12例)に認められた。CEF併用中19件、Tmab併用中14件(PX12の併用件、DTXの併用件)であった。うち、1件(心不全)が治療後である。Tmabとの因果関係が否定できると判断された。試験の実施に伴い、治療調整に関する業務が拡大となった。今後、医師主導型試験の普及のために併用の意義を保持しつつ、治療調整に関わる業務を簡素化する方策(セントラル・モニタリング方式の導入など)を検討して行く必要があると考えられた。</p>	<p>今回、医師主導型治療を実施した。症例登録を継続中であり、今後は、病理学中央診断の実施、および附随研究の推進をはか。</p>	<p>91,000,000</p> <p>乳癌、心不全</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 がん研究費 障害対策研究分野 がん臨床研究</p>
<p>がん医療の質を向上させるための診療連携拠点病院の機能強化に関する研究</p> <p>平成19(2007)年度</p> <p>加藤 抱一 (国立がんセンターがん対策情報センター)</p>	<p>がん患者が等しく適切ながん医療を受けるためには、診療の質の施設間差を是正し、標準化する必要がある。本研究の目的は、特に施設間差の目立つ診療分野についてがん診療連携拠点病院の診療機能を支援・強化し、がん医療の均てん化を推進するための医療体制を整備することである。</p>	<p>診療分野として病理診断、放射線画像診断、Interventional Radiology (IVR)、臨床内視鏡診断・治療、放射線治療、抗がん剤治療、緩和ケア、臨床試験、臨床支援センター機能を取り上げ、拠点病院の整備指針に基づいて推進目標を設定(以下、様式)から関連項目を抽出し、それらを国際科学会の「Commission on Cancer(GoC)」のがんプログラム認定規程(以下、GoC)と対比し、様式に対する改善案を検討した。</p>	<p>放射線画像診断と放射線治療は診療科として区別すべき。放射線治療件数と放射線治療患者数のカウント方法の統一と明確化が必要。内視鏡診断・治療では内視鏡専門医、専従の看護師、病理専門医、感染対策、洗浄体制を加味すべき。病理診断では、日本病理学会認定施設、日本病理学会登録施設、日本病理学会認定病理専門医、日本臨床細胞学会細胞診断専門医を加味し、病理診断・細胞診の90%以上を自施設内で行い、標本ならびに病理診断報告書などが作成・管理されていることを要件とするべき。「病理診断」は「病理専門医」とすべき。抗がん剤治療では、年間業務療法件数などの年次データと外来治療件数を報告・公開すべき。外科、内科、放射線科等の複数の診療科からなるチーム医療が可能であること、地域連携の構築を求めらるべき。緩和ケアでは、緩和ケアチームの構成メンバーが専任・専攻の区別を付けるべき。診療加算申請をしているチームと診療加算を申請していないチームの差別化が必要。臨床試験では、CRCやデータマネージャー等の具体的な職名の記載が望ましい。入院患者数、外来患者数のうち、治療に参加した患者数、研究者主導臨床試験に参加した患者数を加えるべき。GoC認定プログラムは我が国の拠点病院の要件の設定において大いに参考とすべきであると考えた。また、拠点病院認定を受けるメリットを明確にすることも重要であると思われる。</p>	<p>今年度は現行の様式とGoCプログラムの対比に基づく様式改善案の構築を作成した。平成20年度は業務を研究現況とさらに検討し、現行としてまとめていく予定である。</p>	<p>25,600,000</p> <p>癌</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 がん研究費 障害対策研究分野 がん臨床研究</p>

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立および新規療法・治療法の開発研究	平成19(2007)年度	池田 均(獨協医科大学医学部)	神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療を確立し、神経芽腫医療の均てん化および新規診断・治療法の開発研究を行う。	1.標準的治療の均てん化と新規治療開発研究を実施し得る全国規模の治療体制の整備を図る。2.リスク別標準的治療の確立を図る。特に高リスク群に対しては治療プロトコルが確定し臨床試験が実施されているので、これを継続し評価を行う。3.患者由来細胞の解析とトランスクリプトーム・リサーチの探索ならびに推進を図る。4.神経芽腫治療の集約・高度専門化および均てん化に関し検討を行う。5.希少小児がんを対象とした臨床試験とその方法論を確立する。	高リスク神経芽腫を対象とした二つの臨床試験の症例登録を進めた。2007年11月現在、「高リスク神経芽腫に対する標準的治療の後期第4相臨床試験」では10例の登録(2007年4月1例目登録以降、予定数40例/2年)があり、「進行神経芽腫」に対し原発切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(局所遅延療法delayed local treatment)の早期第II相臨床試験)では11例の登録(2006年6月1例目登録以降、予定数16例/2年)がある。現在、この他、高リスク神経芽腫に対する幹細胞移植前処置法の比較試験(hi-ME療法とThio-tepa療法)、および中間・低リスク神経芽腫を対象とする経減局所療法の臨床試験に関しプロトコルの作成作業を行っている。基礎的研究では組織学的リスク判定と遺伝子診断を組み合わせた新たなリスク分類を模索すべく、後方視的研究を開始し前方視的研究を準備した。また標準的治療の均てん化を推進するため、小児がんの治療体制、特に高度専門化および集約化の可能性について検討を行った。さらに希少疾患を対象としたグループ研究と臨床試験の方法論(効率的な試験デザインやデータマネジメント)の検討、ならびに小児がんの生活の質(QOL)評価法の開発研究も進中である。	40,100,000	希少小児がん	-	-
正常眼圧緑内障の疾患感受性遺伝子の同定および迅速遺伝子診断キットの開発に関する研究	平成19(2007)年度	水木 信久(横浜国立大学大学院医学研究科生命分子情報医学研究分野病態制御医科学部)	緑内障は視神経に障害をきたす進行性の難治性疾患であり、本邦の失明原因の第1位を占める。緑内障では一度失った視野は回復することはないため、早期発見・早期治療が非常に重要である。緑内障は複数の遺伝要因が関与して発症する多因子疾患であると考えられており、緑内障の疾患感受性遺伝子を網羅的に同定し、それらをもとに遺伝子診断キットを開発することは、緑内障の早期発見・早期治療へと繋がり、疫学的価値は非常に高いといえる。本研究では、ゲノムワイドな相関解析による疾患感受性遺伝子スクリーニングを行い、本邦に最も多い正常眼圧緑内障(NTG)の疾患感受性遺伝子の網羅的同定を目指す。	23,465個のMSを用いた1次ポOLED DNAスクリーニングが完了し、約13.5%の3,125個のMSが本病と相関していた。現在、偽陽性OMSを除外するため、2次スクリーニングを行っており、これまでに527個の陽性MSを検出して終了している。現在、患者130例、健康者109例ずつを対象にした統計解析が完了し、15,729個のSNPがp値0.05未満の陽性を示した。疾患とより顕著な相関を示すp値0.000001未満では21個の陽性SNPが検出されており、NTGの発症に関与する疾患感受性遺伝子の全容が明らかになってきた。	SNPおよびMSを用いたゲノムワイドな相関解析は順調に進行しており、引き続き全ゲノム網羅的な解析を進め、多因子疾患と考えられるNTGの疾患感受性遺伝子を網羅的に明らかにしていきたい。また、本研究により得られる遺伝情報をもとにNTGの迅速遺伝子診断キットを作成しNTGの早期発見、早期治療に活用していきたい。さらに、NTGの分子遺伝学的発症機構を解明し、ゲノム創薬への道を開いていきたい。	29,000,000	緑内障	-	-
C型肝炎の治療とキャリアからの発症予防に関する基礎研究	平成19(2007)年度	鈴木 哲朗(国立感染症研究所ウイルス第二部)	HCVキャリアからの発症予防対策及び既存の治療法とは異なる作用機序を持つ治療薬を開発するため、HCVの生活環及び病原性発現の分子基盤を明らかにし、創薬シーズを探索するとともに、新たな実験モデルを開発する。	1) NS4A結合因子OKB、NS5A結合因子FKBP8を同定した。前者はHCV複製複合体におけるATP供給に働き、後者はHsp90を複製複合体へリクルートすることによりそれぞれゲノム複製を調節する。2) HCV粒子表面の脂質成分が粒子構造保持、感染性に重要であること、細胞内油滴とHCV蛋白との集合が感染性粒子形成に重要であることを示した。3) PPA/Ralphiがコア蛋白による肝発症に関与することを明らかにした。4) HCV感染に伴うリポ酵素トランスポーターGLUT11/2の発現低下を見出した。5) 傷害破壊された感染細胞由来のウイルス因子が樹状細胞に取り込まれ、TLR3依存性的にiNKGが誘導され、T細胞が活性化されるモデルを提唱した。6) 生細胞のままHCV複製を定着するシステムの有用性を示し、新たに急性肝炎患者血清からクロン化したHCVゲノムの複製系を構築した。7) コレステロール合成阻害剤、フラスン骨格化合物(NS5Bインヒビター)によるHCV産生阻害作用を示した。8) HCV感染増殖細胞系を用いて、植物代謝物、微生物代謝物、天然物誘導体、合成化合物などのライブラリーをランダムスクリーニングし抗HCV活性物質を10数種発見した。9) GBV-B感染マウスモデルを用いて慢性C型肝炎のサブゲート病態重長類モデルを確立した。	HCVゲノム複製調節因子を新たに同定しその作用機序を明らかにした。粒子形成の場としての油滴の重要性、粒子表面脂質成分の役割を明らかにした。ウイルス・宿主因子相互作用新たな脂質代謝系を阻害する方策がC型肝炎治療の開発につながる可能性が期待される。創薬シーズとしてコレステロール/スフィンゴ脂質合成阻害剤、NS5A阻害剤などが見出された。培養細胞また新世界ザルの用いた新規実験モデルが開発された。	150,500,000	C型肝炎、肝発症	コレステロール生合成阻害剤	-
non-coding RNAを用いた新たな慢性C型肝炎制御による治療法開発	平成19(2007)年度	村上 善基(京都大学大学院医学研究科付属ゲノム医学センター)	HCVは感染すると高率に慢性化しその結果肝硬変に移行し、肝細胞癌を発生する事が知られている。現在C型肝炎治療はベータインターフェロンとリビリン併用療法が主であるが、奏効率が50%程度である。塩基配列特異的に遺伝子の発現を抑制するマイクロRNAはその発現異常とウイルス感染、発症との関連が注目されている。我々はHCVを認識するマイクロRNAを利用し慢性ウイルス感染の制御を試みた。またC型肝炎、肝硬変、肝細胞癌、各疾患特異的なマイクロRNA発現プロファイルを得る事ができた。今まではまったく異なったアプローチでウイルス感染、発症の制御、と新規RNA創薬研究につながり、社会的貢献度は大きく、研究の意義、必要性は高いと考えられる。	塩基配列上HCVゲノムをターゲットにするマイクロRNA2種を用いてHCVの複製モデルであるHep2細胞系種、SH1(遺伝子型1b)、JFH1(遺伝子型2a)を用いた。マイクロRNAの発現変化は、発現ベクターを用いた過剰発現、antisense oligonucleotide (ASO)を用いた機能抑制をそれぞれ行った。マイクロRNAが生理的にターゲット遺伝子と結合しているのを確認するためにRISCに含まれるAgo2を認識する抗体を用いた。Ago2-免疫沈降成分中のRNA中のターゲット遺伝子量を解析した。感染実験はヒト不活化肝細胞を用いたHCV陽性患者血清を加えて行った。マイクロRNAの発現を変化させる際インターフェロン応答が有るか否かを解析した。	HCVをターゲットとするマイクロRNAを過剰発現した際にウイルスの複製を抑制する可能性、新規iHCVが感染する事に対して予防的に作用する事が今回の実験で示された。またASOを利用して、生理的にマイクロRNA/レプリコン遺伝子が結合している事が示された。in vivo実験にてマウス肝臓で該当するマイクロRNAを有為に発現している事が出来、組織学的にその安全性が確認できた事より、慢性C型肝炎治療の臨床応用への道筋の一端にその安全性が確認された。確認された程度に応じたマイクロRNA発現プロファイルが予備実験で得られた事より、肝線維化をターゲットとした遺伝子治療への応用が期待される。	12,299,000	C型肝炎慢性	-	-
関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療法開発研究	平成19(2007)年度	越智 隆弘(国立大学大学院医学研究科保健科学)	関節リウマチ(以下 RAと略す)患者の重要な骨破壊機序として顕著な骨粗鬆症発症を見出し、その臨床態と、特異なRA骨髄細胞組織序および、RA病因解明を進め、RA重症化予防から根治療法開発へと進めることが目的である。	1) RA・骨粗鬆症の治療疫学的研究; ①薬物治療研究、②脆弱骨再生研究、③予後診断薬開発研究、II) RA重症化機序解明と治療法開発研究; 1) ナース様細胞病態解明、①滑膜細胞の由来、②ナース様細胞の病態・病機学的解析、③ナース様細胞分化機序解明、2) 破骨細胞病態解明研究、①RANKL非依存性破骨細胞特異的病態、②RANKL依存性破骨細胞のRA病態、③Adiponectinや、Osteopontineなどの作用による関節炎発生病態抑制研究、④DNase II 遺伝子抑制による関節炎発生病態解明研究、III) RA骨髄細胞からの新規病因遺伝子解明と完治治療薬開発研究。	I) 治療疫学的研究:ピロホスホ酸などの薬物治療、連通多孔体人工骨充填による骨再生治療の有用性が示され、RA患者血清中のO1a値により予後診断可能と示された。今後の多施設研究が求められる。II) RA重症化機序解明と治療法開発研究: 1) ナース様細胞(RA-NL)①関節炎発症に伴い多数の骨髄細胞が関節腔へ移動し滑膜細胞を構成する細胞中に多くのナース細胞を認め、② RA-NLより産出する血液細胞を活性化してRA病態を作ることが判明した。未解明のRA病因、病態解明とともに、RA根治療法開発への大きな手がかりである。2) 破骨細胞病態解明研究:① RANKL非依存性のRA特異的破骨細胞が新たに発見され、Adiponectin, osteopontineなどは分化抑制効果にも創薬の手がかりとなる。②従来既知のRANKL依存性破骨細胞はCX3CR1発現抑制により分化促進作用がキャンセルされ、創薬への手がかりとなる。III) RA骨髄細胞からの病因遺伝子解明と治療法開発研究: AREG, LIGHT, Granulin, SHPS-1, hursulf-1などに絞った。遺伝子改変マウスでの解析が完治治療薬開発への鍵を握る。	96,000,000	関節リウマチ・骨粗鬆症	-	-
アレルギーのテーラード治療管理ガイドラインの確立と実用化	平成19(2007)年度	近藤 直実(岐阜大学大学院医学研究科小児病態学)	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。従ってこれに対する適確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たらぬ一般・小児医、実地医家において十分実用化可能で社会貢献できる「アレルギーのテーラー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。	1.遺伝子診断キットとジーンチップの活用を進めた。2.特に既存の薬剤の適確な使用方法のエビデンスを得た。	○今年度の本研究から、画期的成果が幾つも得られた。(1)アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たにアレルギー(アトピー)の遺伝子学的分類が確立され、さらに個々の異常部位を系統的に診断出来る 予測できる遺伝子診断キットが確立された。(2)ジーンチップを用いてアレルギー治療薬反応性と関連している遺伝子多型の検討を進められた。(3)画期的成果が幾つも得られ、特に既存の薬剤の適確な使用方法(中止時期決定因子の解明を含む)が明らかに されてきたので、その病因・病態に合致した「テーラード治療管理法の基礎が確立された。(4)近い将来、適確な診断・治療法の確立により患者の生活の質の向上、QOLの向上、医療費の節減にもついで社会問題の解決が図れる。(5)テーラード治療のための創薬がタンパク質解析により可能であることが示された。	24,000,000	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19(2007)年度	三浪 明男 (北海道大学大学院医学研究科高度先端診断治療学専攻機能再生医学講座整形外科学分野)	関節リウマチ(RA)により高度に冒された下肢関節に対する人工関節置換術はほぼ確立した治療法として患者のQOLおよびADL向上に多大な福をもたらしている。それに対して上肢関節(肩、肘、手関節)に対する人工関節置換術は中期成績でも安定しておらず、上肢関節の人工関節開発は急務といえることである。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:人工関節肩甲骨関節窩高上方に作成したフードの長さを変えた場合の応力分布を有線測定法にて検査すると同時に、屍体肩に人工関節を挿入し、可動域測定を行った。2.肘関節:非拘束型人工関節の生体内三次元動態解析を行い、新しい人工関節関節の関節面デザインを検討した。3.手関節:既に作成した人工関節を屍体に挿入し可動域測定および屈伸筋、伸筋筋に重量を掛け可動域についてX線学的に検討した。また、破砕試験、耐久試験を行った。	1.肩関節:人工関節肩甲骨関節窩高上方に作成したフードの短いもの(10mm)が応力分析の平均分布が得られ、将来的なゆるみ発生を防止できると考えられた。また、75°程度の可動域が得られた。2.肘関節:挿入したコンポーネントの位置によりインサートの接触領域は狭くなり、接触領域が広くなり、3.手関節:新たに作成したプロトタイプの手関節の可動域はほぼ正常であり、関節の適合性も良好であった。破砕試験および耐久試験においても正常な使用範囲内で満足すべき結果が得られた。	人工関節および人工関節については新しい考えに基づいたプロトタイプを作成する予定である。また、新しく作成した人工関節については全ての基礎的応力解析および材料試験を終え、現在厚生労働省に製造認可、薬事申請を行っている。これらが認められた後、多施設での臨床試験を予定している。人工関節システム表面に糖鎖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目的での基礎的研究を行っている。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患予防・治療研究	10,000,000	—
精神疾患脆弱性遺伝子と中間表現型に基づく新しい診断法・治療法の開発に関する研究	平成19(2007)年度	武田 雅俊 (大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座 精神医学)	本研究では、統合失調症およびうつ病の脆弱性遺伝子と中間表現型という原因因論に基づく診断法・治療法の開発を行うことを目的とする。	本研究ではゲノム付の中間表現型(神経生物学的な表現型で精神疾患のリスクに関連するもの)データの収集が最も重要な点となるが、本年度は認知機能について統合失調症100例と健康者300例、性格検査であるTIPIを統合失調症100例と健康者100例、脳画像として次元構造画像と拡散テンソル画像を統合失調症80例と健康者120例、神経生理学的指標としてプレパルス抑制テストと近赤外分光法を用いた前頭葉脱活について統合失調症80例と健康者100例を大阪大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学で協力して収集した。これは1年目の計画を上回るものであり、大きな成果をあげたと考えられる。	治療法の開発には、分子標的となる脆弱性遺伝子の同定が不可欠であるが、国外で統合失調症脆弱性遺伝子の候補と言われているG72遺伝子についての検討を行い、日本人サンプルでも統合失調症と関連することを初めて見出した。今後、この遺伝子の機能に基づく創薬に結び付けたいと考えている。 診断法の開発においては、まず2005年にAndreassenらが提唱した統合失調症の新しい寛解の定義を用いては、性格検査における協調性が高いことを見出した。次に、統合失調症患者末梢血を用いた診断法の検討においては、末梢血からBリン芽球を株化しその発現mRNAを遺伝子チップを用いて網羅的に解析し、4つの遺伝子発現を組み合わせた方法で、患者群のある1群については明確に判別でき、患者群の約80%を判別できることを見出した。 今後は中間表現型を加味した方法でより精度の高い方法を確立することを検討する。SPQCT及び定量的心理検査を用いたリッチマン反応性の予測に関する研究を倫理委員会に申請し承認を得たため、平成20年3月より開始したところである。	このように本研究は、当初の予定よりも早いペースで進んでおり、まだ予備的であるが、新たな診断・治療法のシームとなるものが見出されている。本研究は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大な貢献が期待できると考えられる。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 子どもの健康科学研究	25,000,000	うつ病
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19(2007)年度	山田 光彦 (国立精神・神経センター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とした。	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、精神科臨床に携わる者、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コウケン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。また、「妊産婦のマタニティ・ブルーと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」「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法:評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデル研究として実施し、臨床研究実施に際しての課題と問題点を整理した。さらに、国際共同治験計画が国内参加するための実施基盤について、特にプラセボ対照試験に注目し検討した。	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整理することが出来た。また、妊産婦のメンタルヘルスを検討する際は妊産婦から産後へいたる長期的にフォローする必要があると考えられ、コホート研究実施の課題が明らかとなった。さらに、うつ病の不眠に対する短期睡眠行動療法治療者用マニュアルを用いて、実際の患者にデータを付与し、実施可能性の検証とサンプルサイズ計算のためのデータを得た。倫理的事項に留意しながら研究計画立案し、生物統計家を加えた研究域内でのピアレビューや海外のエキスパートからのコメントをもとにこれを洗練させ、無作為割り付け試験のプロトコルを確立した。一方、統合失調症をモデルとしてプラセボ対照試験を内測に実施するための、制度・施設環境/管理体制・患者・家族の意図・医療者の意識等に関する課題や今後予想される障害について整理することが出来た。	本研究の実施により、精神科領域における臨床研究体制の基盤整備(実施医療機関における体制、教育及び環境、データセンター整備、品質管理/品質保証等)についての重要な知見が累積されると期待される。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 子どもの健康科学研究	20,000,000	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19(2007)年度	松尾 雅文 (神戸大学大学院医学系研究科)	Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)は最も頻度の高いかつ重篤な遺伝性筋疾患である。しかし、未だ有効な治療法は確立されていない。申請者は、ジストロフィン遺伝子のエクソスキッピングを誘導し、mRNAの5'UTR領域を取り替えて修正してインフレームにする独自ODMD治療法を着想した。そして、一部の症例で顕著な遅延に骨格筋にジストロフィンを発現させることに世界で初めて成功した。本研究は、申請者の提唱する治療法の適応を拡大するため多数のDMD症例の治療が可能となる「エクソ45のスキッピング誘導」を導くアンチセンスオリゴヌクレオチドの臨床応用への展開を世界に先駆けてはかるものである。そのため、以下の研究を行うものである。①DMD患者の骨格筋の培養細胞を用いて、治療効果が最も良く得られるエクソ欠失型あるいは患者年齢に型と明らかにする。②最も有効性が高いと判明した遺伝子欠失型について年齢に合致したDMD患者を対象として医師主導の治験を実施する。そして、治療の有効性を対する科学的証拠を得るものである。	「エクソ45のスキッピング誘導」するアンチセンスオリゴヌクレオチドであるRNA/ENAキメラを合成する。合成したRNA/ENAキメラを先に樹立した患者培養細胞に導入する。そして導入した筋細胞で標的としたエクソがスキッピングしたジストロフィンmRNAの産生をRT-PCR法で確認する。ついで、蛍光免疫染色法を用いて培養細胞レベルでジストロフィンの発現を確認した。	わが国の核融合施設でRNA/ENAキメラが合成されることを確認した。また、合成されたRNA/ENAキメラは当初の予想通りRNA/ENAエクソ45のスキッピングを誘導した。さらに、RNA/ENAキメラの成人DMD患者筋細胞でジストロフィンの産生を確認した。さらに、毒性試験を実施し無毒性を確認した。	Duchenne型筋ジストロフィーのエクソスキッピング誘導治療の確立に向けた基礎的成果を挙げることにより研究は計画通りに進んでいる。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 子どもの健康科学研究	25,000,000	Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)
自己免疫疾患に関する調査研究	平成19(2007)年度	山本 一彦 (東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学)	全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、シェーグレン症候群(Sjogren's syndrome, SS)、成人ステル病(adult onset Still disease, AOSD)などの自己免疫疾患に対して、共同研究事業として、ゲノムの解析のためのサンプル収集、SLEの適正治療方針の検討、新規治療法の導入のための臨床治験の推進を行い、個別研究として態様解明、先端治療法の開発などの研究を推進することを目的とした。	ゲノム解析のためのSLEのDNAサンプル収集は、本研究組織参加の臨床系の分担研究者全員が、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つ収集を進行させている。モルモットを用いた解析、SLEを対象とした研究では、それぞれのプロジェクトを推進し、候補マウスを除去することで、マウスのレベルで腎臓が閉塞されること、小胞体ストレス応答蛋白Hsp70は毒性を持つ抗DNA抗体産生を誘導することなどが報告された。SELの臨床的検討では、ループシグナルの発生時期が、治療反応性と経過を強く規定し、腎臓所見よりも正確な予測を与えようというまったく新しい知見を得た。実際のヒトを対象とした治療では、SLEに対するリツキマ投与で、有効性評価は、14例中2例がMajor clinical response、7例がPartial clinical responseなどが報告された。	腎臓疾患の代表である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てきた。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を達成できると考える。	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	40,000,000	多発性筋炎	
運動失調症に関する調査研究	平成19(2007)年度	西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科)	運動失調症を主症状とする脊髄小脳変性症SODの分子病態を解明し、病態の進行抑制による画期的治療法を開発すること、臨床治療に類したイグモカを開発することを目的とした。併せて副腎白質ジストロフィーとベルオキシソーム異常症について、早期診断と治療法の確立を目指した。	プロジェクトチームを制用し、1)既存の臨床調査個人票や新たに開発した調査票によるSOD自然歴の把握、2)病態進行抑制治療のための基礎研究、3)代理リウマチの探索と臨床治療研究のための体制の構築、4)リハビリテーション効果検証、5)大規模遺伝子解析による遺伝子未同定SODの責任遺伝子同定、6)ALDの治療、ベルオキシソーム病の診断・治療体制の確立に関する研究を推進した。	ポリグルタミン病の発症過程において、ポリグルタミン蛋白の構造変化とオリゴマー形成が、核内封入体の形成よりも細胞にとって有害であることも実証した。脊髄小脳変性症5型がイントロン3リリーゼ受容体遺伝子の異変によることを明らかにした。また世界で初めて、運動失調症における小脳Use-dependent plasticityを模倣する短周期中リハビリテーション試験を実施した。多系統萎縮症MSA、家族性毒性対麻痺FSP1に関する全国的な態様調査と遺伝子解析を行う共同研究組織を支援し、症例登録と解析を継続している。	運動失調症の克服を目的として、プロジェクトチームによる全国共同研究を推進し、研究推進の通り、特に基礎的研究において成果を挙げた。この成果の臨床への還元が今後の最大の課題であり、画期的な進行抑制治療法の開発とともに、リハビリテーション研究に取り組む必要がある。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究	49,000,000	運動失調症

<p>進行性腎障害に関する調査研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>富野 康日己(順天堂大学医学部腎臓内科)</p>	<p>進行性腎障害のなかで患者数の多い4疾患について、診療指針を再評価する。疫学研究、臨床試験、動物実験を行い新たなエビデンスを確立し、診療指針の改訂を行う。</p>	<p>①IgA腎症分科会：(1)ARBの腎保護作用に関する多施設共同研究、(2)腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向きおよび前向き多施設共同研究および(3)扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究を行う。②急速進行性糸球体腎炎分科会：全国の主要腎疾患診療施設に対するアンケート調査によるRPGNの実態調査と、MPO-ANCA関連血管炎の寛解維持療法におけるミシリビンの有効性・安全性および血中濃度の関連性に関する多施設共同研究を行う。③難治性ネフローゼ症候群分科会：PSLとCyAおよび、PSLとMZR併用療法との多施設共同研究を行う。④多発性腎臓癌分科会：ADPKDに対するEPAの腎不全進行抑制効果と、ARBとCCBを追加することの腎・心血管系障害に対する影響の検討。⑤疫学調査班：1995年のIgA腎症の全国疫学調査をもとに、慢性透析導入リスクを推定するスコアリングシステムを作成。また、IgA腎症に対する扁桃摘出術の全国アンケート調査を行う。⑥遺伝子操作動物による進行性腎障害疾病モデル開発に関する研究班：腎疾患研究のためのモデルマウスを構築する。⑦難病特別研究班：SLEモデルを用いて、責任遺伝子の連鎖解析を行う。</p>	<p>①(X)原蛋白減少作用については、ARB群がACE阻害薬群に比し、抗蛋白尿効果に差がある可能性が示唆された。②新たな診断基準(案)を作成(平成20年5月に発表予定)。③症例登録が平成20年2月に終了するため、登録された全症例の観察期間終了を待って、解析を行う予定。④RPGN症候群の改訂版を発刊する予定。⑤PSLとCyAおよびPSLとMZR併用療法に関して、血中濃度の変化と治療効果の関係が重要と考えられた。⑥ARBは高血圧を有する患者の腎機能悪化を緩和する腎保護作用が示唆された。⑦慢性透析導入リスクを推定するスコアリングシステムはIgA腎症患者に有用であると思われる。⑧Cre-LoxPシステムを用いて特定の細胞集団に特定の遺伝子を過剰発現するシステムを構築。⑨Lupus腎炎を示すSLEモデルにおいてCD4陽性Th細胞の自発的活性化にはMHC class II領域のStat-1、Stat-2の2つの遺伝子座が重要であることが示された。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>30,000,000</p> <p>難治性ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎</p>
<p>炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座)</p>	<p>本研究は、難治性炎症性腸疾患に対し、従来とは異なる発想による病態の解析を行い、それに基づき画期的治療法の開発とその臨床応用を目指すものである。</p>	<p>研究目的達成のために、以下の5の基本プロジェクト(p)を構築し、研究した。p-1:腸上皮分化・再生機構の解析と腸管免疫の特異性に関する研究領域の創出(基礎)と上皮細胞の再生のための分子療法、細胞移植療法の確立 p-2:腸管特異的免疫調節機構を標的とした治療法の開発 p-3:選択的細胞除去療法の開発 p-4:分子・細胞デリバリーシステムを用いた治療法確立 p-5:既存の薬剤を新しいコンセプトで適応応用した治療法の開発</p>	<p>p-1:上皮細胞の再生のための分子療法、細胞移植療法の確立 組織ヒト肝細胞増殖因子による腸管粘膜の再生促進、実験大腸癌の抑制、腸管上皮の安全性が明らかにされた。腸管分泌細胞の分化調節の制御、新規核酸医薬品STNM-011による抗線維化と抗炎症効果、皮下脂肪組織由来幹細胞による上皮細胞の促進効果が明らかにされた。p-2:腸管特異的免疫調節機構を標的とした治療法の開発 腸管上皮粘膜内樹状細胞発生のTh17細胞分化機構が明らかにされ、活性化型α-Dフェニンレプタチド、MIFに対するMIFThエディターDHAワクチン、レトリックス抑制のチロイドキニン、CXCR4拮抗剤による自然免疫系の制御が炎症性腸疾患治療法となりうることが明らかにされた。p-3:選択的細胞除去療法の開発 血球成分除去療法の改造型として、ChnMACSを用いた「制御性T細胞除去療法」の臨床試験を行うの環境が整った。p-4:分子・細胞デリバリーシステムを用いた治療法確立 スクロイド封入ポリ乳酸マイクログラブルによる第1、2相臨床試験が、院内臨床研究の承認を得て開始された。リポヒスチドDSDSによる新規治療について、多施設共同による無作為化並行群間試験が開始された。p-5:薬剤を新しいコンセプトで適応応用した治療法の開発 ヒスチジン受容体による腸管抑制効果が明らかにされ、新たな創薬のターゲットとなりうる可能性が示された。</p>	<p>「粘膜局所免疫調節」および「組織再生誘導」を促す新規治療法開発を目指し、プロジェクト開始後、社会的インパクトの高い論文発表、特許取得・出願、臨床試験の承認開始など、十分な成果が挙げられつつある。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>50,000,000</p> <p>炎症性腸疾患、大腸癌</p>
<p>特異性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリンAステロイド療法ならびにN/Aセレルシステイン吸入療法に関する臨床研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>工藤 翔二(日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門)</p>	<p>稀少呼吸器難病IPFの生命予後を改善する画期的治療法の開発が望まれる。本年度は、有効性が期待される3薬剤(N/Aセレルシステイン(NAC)、サイクロスポリンA (CyA)とサイクロホスファミド(CPA)との比較試験(ヒルフェードン)は昨年終了し許認可申請中の)IPFに対する有効性・安全性を多施設共同研究で完遂することとを目標とする。わが国初の医師主導の多施設共同試験としてエビデンスの確立を目指し、IPF生患者の改善を期待し、国民医療の改善・向上に貢献する。</p>	<p>昨年の研究事業を継承し、CyA vs CPA療法ならびにNAC吸入療法の患者登録推進である。これまで構築したweb登録、情報管理解析システムを駆使して、全国27施設における患者登録を推進し、治療試験を安全に遂行する。試験医薬品の購入、品質管理、配送は事務局から要事送付する。医師主導の適応医薬品臨床試験については、賠償保険等が未整備であり、医師個人加入の保険を適した。治療に準ずる精度の高い臨床試験として構築した実施計画書を使用し、ヘルシキ宣言に基づき治療試験要項に準拠し、安全かつ確実な臨床試験を遂行するための臨床試験遂行施設とは独立して外部効果安全性評価委員会を設置した。また疾患の急性増悪に際し、PMX吸着療法の導入評価、検討を行った。</p>	<p>NAC吸入療法の患者登録100名を完了し、継続治療中である。また、2008年2月末日段階で、CyA vs CPA療法試験86例の登録があった。年齢、性別、喫煙歴、MVC、プレドニゾン換算量を割り付けた上で、重要な有害事象報告はIPFの自然経過の範囲内に留まっていた。ヒルフェードンの治療(重症特異性野製薬業の共同推進、273症例)は2006年11月で完了し、VC変化量ならびに増悪発生期間に有意差を得た。医薬品の適応拡大を目標とした2者の医師主導臨床試験は、推進のためCRC、CROの関与が必須であり、医療現場における実行可能性の向上には人的資源導入が不足している。PMX吸着療法の導入により、致死的病態の生存率改善が認められた。</p>	<p>-IPFを対象とするNAC吸入療法の、患者登録を完了し、CyA療法への患者登録を推進した。厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究</p> <p>32,000,000</p> <p>特異性肺線維症</p>
<p>プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>堂浦 克美(東北大学大学院医学系研究科)</p>	<p>多数の後天性プリオン病の発生や発病リスク要因の存在を背景に、実効性のある予防治療法開発及び診断法開発を行うことが目的である。</p>	<p>現行の実験的治療法の改良の可能性検討と多剤併用療法実施に向けてのiトイロ試験を含む環境整備、新たな予防治療法の臨床応用の可能性検討と治療化合物の開発、さらに新たな病勢診断技術の有用性検討と新規診断薬の開発について研究を進めた。</p>	<p>現行の治療手段の改善と新たな治療手段の整備については、ベントサンポリサルフェート装置内神経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、海外で実施中の治療の薬理分析、シメタスタン/メロキシゲン併用療法のパラロ試験、治療効果判定のための病理学的・生化学的・分子生物学的解析の標準化、針刺し事故時発生防止に関する考察を行い、各研究課題において地道にエビデンスを積み上げた。新規治療候補薬の実用化準備とリード化合物の展開研究については、優れた治療予防薬候補である化合物の安全性試験、経口投与で効くアミロイド親和性化合物CompBのプリオン株依存的な治療効果の分析、抗プリオン活性を発揮する生薬の探索、治療薬開発の新たな基構となる受容体関連蛋白質についての解析、プリオン蛋白代謝および異常型プリオン蛋白産生へのヒートショック蛋白質の関与解析、治療候補化合物GNSおよびsRNAの最適化を行った。これらの研究課題の代表的成果として、治療予防薬候補化合物の安全性が確認でき臨床応用に一歩近づいた。新規画像診断技術の評価と次世代診断薬の開発については、[1]CBF-227によるPETプローブの探索的臨床研究、より臨床有用性の高い[18F]標識PETプローブの探索、近赤外線蛍光プローブの探索を行った。[18F]FACTの発見と近赤外線蛍光プローブの基本化学構造の発見などに大きな成果があった。</p>	<p>実効性のあるプリオン病の予防治療法の開発及び診断法の開発に関する研究を行い、新規治療予防薬や新規画像診断プローブの研究などにおいて実用化が見込める成果があった。</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>28,000,000</p> <p>後天性プリオン病</p>
<p>がん治療による副作用の緩和に関する統合医療の研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>下山 直人(国立がんセンター中央病院手術部)</p>	<p>科学的な根拠に基づく統合医療の施行のための、緩和医療における統合医療の役割の現状調査、統合医療に置ける鍼灸、漢方薬治療の臨床試験による裏付けが主たる目的である。また、がん患者のQOL向上において鍼灸、漢方の果たす役割を検討する。</p>	<p>1. がん患者の苦痛緩和に関する鍼灸治療の現状を検討するために以下の事を行っている。①がドメイン作成の基礎資料を確と同時に、データベースの構築を目指す。②鍼灸のエキスパートの関与で、がん鍼灸治療に関する情報交換を行い、連携をはかる。③地域での連携に関するアンケート調査を行った。2. 次年度に化学療法の副作用である末梢神経障害に対する鍼灸治療の臨床試験を国立がんセンター中央病院で実施することを予定しており、そのプロトコルを作成した。3. がん患者の苦痛緩和における漢方薬の役割に関する研究を漢方薬の代表である確証活血湯(そけいかつくわつとう)の併用により、治療中や治療後に顕発する末梢神経障害が予防軽減されるかどうかを検討した。4. 化学療法の末梢神経障害に対する予防効果を検査するNSAIDs(COX-2 inhibitor)で検討するための研究を行った。</p>	<p>(結果)1. 乳がんに対しての鍼灸治療: ①乳がん患者の術後の痛みしびれが19例、抗がん剤による痛み、しびれが13例であった。術後痛に関しては効果が9例(28%)、有効性は37.5%であった。②抗がん剤に関しては、痛みしびれが軽減した症例は16%あり、突発痛の軽減9%、家事が可能となった9%、食欲の改善9%それぞれであった。③乳房切除術後痛に関しては、痛み、しびれが軽減した9%、胸苦しさの軽減16%であった。2. 術がん術後の痛みしびれに関しては40%TVAS/10以下の著効を示した。その他は現在集計中である。(考察) 鍼灸の効果は、西洋薬との併用によるQOL改善効果も中心となっていることが判明した。原因から考えると、治療に伴う苦痛に対しての有用性が、鍼灸における現在のがんの苦痛緩和において中心となっていることが改めて示唆された。</p>	<p>鍼灸、漢方は、西洋医学との連携により、副作用軽減、難治性の神経障害性疼痛など患者のQOLを向上させる役割を担っていると考えられる。臨床試験によって、それらを裏付ける必要がある。治療のみならず予防という観点も重要である。</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究 医療安全・医療技術評価総合研究</p> <p>15,000,000</p> <p>癌</p>

<p>食品を介するBSEリスクの解明等に関する研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>佐多 徹太郎(国立感染症研究所 感染症病理部)</p>	<p>食品を介したBSEの人への健康影響レベルについては不明な点が少ないと、食品安全対策を検討するうえで困難を来している。そこで、本年度は、食品を介するBSEリスクの解明を目的とした研究として、最新のBSE診断および検査技術に関する研究、BSEリスクの解明に関する研究、佐世非非定型BSE例に関わる研究を行った。</p>	<p>分担研究者の詳細な研究方法は分担研究者の報告書に譲る。</p>	<p>新しい病理・免疫組織化学法であるImmunoAT-tailing法のoligo(dA-dT)標識抗体の物理的詳細と調製方法を確立し、1つ倍から100倍程度の感度増加がみられた。PET-プロトタイプの改良手法が完成した。小型全自動蛍光相関法測定装置でflowを用いることで従来のWB法と同程度の感度が得られた。PMCA法でジグモニ法やphaseshift法を用いることによりBSEプリオンの増殖が可能となったが100倍程度にとどまった。Tgマウスは8系統得られたが、脳内でウシプリオンの発現は見つからなかった。BSEプリオンのハムスターとのキメラマウスへの伝達試験の結果、一部のアミノ酸置換が種の壁への関与することが考えられた。mRPPをウシ脳細胞内に投与し、粘固層有層のマクロファージの細胞質内に小顆粒状から凝集塊として連続的に分布した。プリオン接種マウス脳内に輸送伸長に關する変型CRM-2を見つけた。BSEプリオンの脳内接種中は発症前8ヶ月で脳幹部にプリオンを検出できた。2頭のサルの脳液中の14-3-3蛋白はサルの神経症状出現100日未満から検出された。N2a細胞株を用いて異常型プリオン蛋白質の分解に関与する宿主因子、および異常型プリオン蛋白質産生やその阻害に関与する複数の宿主因子の遺伝子を明らかにした。B細胞およびマクロファージ前駆細胞がプリオン蛋白質を産生保持する能力を持っている。Hep90がin vitroでプリオンタンパク質の構造変換を促進することを発見し、これを指標にプリオンタンパク質の一次代謝産物、およびプリオンの産生を抑制する化合物を見つけた。BSEJP24(169ヶ月令の非定型BSE)の種々の動物への伝達試験はいまだ途中経過であるが、従来BSEプリオンよりも長い潜伏期間を示している。</p>	<p>食品を介するBSEリスクの解明に関わる研究の進捗がみられた。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究 食品の安心・安全確保推進研究</p>	<p>140,000,000</p>	<p>— —</p>
<p>国際的整合性を旨とする医薬品の品質、有効性及び安全性に関する研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>井上 達国(国立医薬品食品衛生研究所 生物試験研究センター)</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種の医薬品承認機関を共同開発機関は、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て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産、学、官の協力による研究を行い有効性、安全性の評価のためのガイドラインを作成するとともに併せて必要な研究を実施した。</p>	<p>本研究項においては研究組織を構築した。分担研究者は各学会に所属して、それぞれの研究課題を分担し、各学会幹事の指導監督の下にて自主的に研究を展開した。分担研究者以外の多くの研究者の協力を得たことも明記した。研究は分担研究者ごと国内研究を実施するとともに、国際研究としてICRの運営会議と専門研究会を平成19年5月にブラッセル、10月に横浜において開催し、研究成果の国際的交流を図った。また平成20年1月21日に東京にて研究総会議を開催し、研究成果の発表と討議を行った。</p>	<p>日、米、EU3種それぞれ製薬工業とシギムとりの6種からなる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協調体制のもと、新規医薬品の同時開発、同時申請・承認に答える協力体制の対応研究が進んでいる。本研究項はかかる目的に沿って研究を実施し、それぞれ優れた研究成果を示すことが出来た。以って将来の医薬品開発に大きく寄与するが期待される。</p>	<p>本研究項においては、非臨床安全部門、非臨床有効性部門、臨床有効性部門において合計11件の各研究を実施し、それぞれにおいて有意義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な検討を進め向後の有益な貢献を成した。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究 医薬品・医療機器等(レギュトリーサイエンス)総合研究</p>	<p>30,000,000</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有効性及び安全性のあり方に関する研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>伊藤 道香(川大医学部)</p>	<p>小児薬物療法は置かれた現状を改善するには、行政側のみの努力では困難であり、製薬企業、小児関係学会及び患者団体を含む一般社会の協力が不可欠である。現在行われている種々の暫定的取り組みの中で「小児薬物療法検討会議」は、国内での使用実態、特にエビデンスで裏付けられたガイドラインに基づき、統一的使用法による有効性・安全性の検証を行うことができ、それを発展させた恒久化させることを目的とする。</p>	<p>主任及び分担研究者と小児関連学会の理事委員による文献や報告書の調査研究およびアンケートによる実態調査を行った。</p>	<p>分担研究者は、①適応外使用医薬品の97品目のチェックリストをインターネット(http://health.med.kagawa-u.ac.jp/jdpt/regulator/index.html)上で公表した。②昭和大学病院にける外来処方、入院処方のヒヤリハットとアクシデントを検討し、オランダングシステムにおける体重および年齢を加味した警告システムや患者情報とのリンクの必要性を見出した。③最近の小児科領域の承認状況(新薬、追加機能、刑形追加等を含む)と小児薬品と薬価算定に関する問題点、課題を検討した。④錠剤の粉砕砕砕時時の薬物動態に関する情報も少なく、用法・用量を決めようという趣旨で考えられた。⑤小児科学会の各分科会でも小児薬品の情報提供方法が確立している分科会は少数であった。個人情報保護の観点から、電子媒体での報告においてデータの暗号化などの対策が必要であった。⑥米国および欧州の法令化の動きを報告し、オファベル薬や未承認薬に対する解決策と新薬開発における小児治験の製薬企業への義務化が重要であった。小児関連学会においては、適応外使用医薬品の実態調査とエビデンス研究が行われた。</p>	<p>適応外使用医薬品のエビデンス評価、使用実態調査やそれに基づいたガイドライン作成は小児薬物療法の有効性・安全性を高めることが可能となるため、この班研究において継続的に行う必要があった。本邦の小児治験の活性化および適応外使用医薬品の解決において欧米での法令化の手法を取り入れ必要であった。また、各診療現場で取り入れ使用医薬品により発生した有害事象を的確に対象へ、正確な情報を迅速に伝達する方法の開発が必要であった。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究 医薬品・医療機器等(レギュトリーサイエンス)総合研究</p>	<p>25,500,000</p>	<p>— —</p>
<p>医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>早川 堯夫(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)</p>	<p>再生医療に使用される細胞・組織利用製品(医薬品・医療機器)に関する現行規制、急進に発展する学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、国際的動向等について調査・検討し、適切な安全性評価基準の作成や再生医療の規制のあり方を行政的に検討することを目的とする。</p>	<p>欧米における当該分野の規制動向に関する調査、開発関係者等からの意見聴取、並びに科学技術面及び倫理的視点からみた検討を行い、それらを解析、整理して現行のガイドラインと付き合わせ、新たなガイドライン案を提示する。</p>	<p>新たなガイドライン案の作成及び関連事項の提示については、以下の方針で行った。1)自己由来のものと同様(他業)由来のものに分け、それぞれ製品における品質及び安全性確保のために必要な基本的要件を明確にすること。2)基本的要件は承認申請をも含めたものであるものに対して、確認申請は治験を開始するに当たって支障となる品質、安全性上の問題があるか否かを検証するといった趣旨を踏まえて、基本的要件のうち確認申請までどの程度の試験や評価をするべきかを明確にすること。3)従来は必要な試験や評価に関する科学的考え方や申請に際して必要な情報や記載すべき事項が1つの指針に盛り込まれていたが、確認申請の記載要領に関することは別記事項として明確にすること。4)指針の記述は理解しやすいものとする。Q&Aにより、必要な背景説明を行うこと。</p>	<p>本研究に基づき、ヒト自己由来及び同種由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する新たな2つのガイドライン案を作成した。前者については行政通知の起草、後者については意見募集が終了した段階である。また、確認申請に際しての記載要領の明確化案を作成した。ガイドラインに関するQ&A案を作成した。自己由来のものについては通知が出された。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究 医薬品・医療機器等(レギュトリーサイエンス)総合研究</p>	<p>13,000,000</p>	<p>— —</p>
<p>乱用薬物による神経毒性・依存性に対する診断・予防及び治療に関する研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>鍋島 俊隆(名城大学薬学部)</p>	<p>近年は覚せい剤や薬物による乱用事件の若年化が進み、薬物依存は深刻な社会問題である。本研究では基礎研究者および臨床医による最新のグループで薬物依存関連分子の検索、それをターゲットとした創薬、依存性による治療戦略および診断法を依存尺度の精度について検討し、成果を相互に検証することで薬物依存の予防や有効な治療法の確立を目指す。</p>	<p>鍋島俊隆をリーダーとする基礎研究グループでは、乱用薬物依存性薬物依存となる既存薬や新規治療薬の標的分子の検証を詳細に進めた。曾良一郎をリーダーとする臨床研究では、診断法の開発および薬物依存の関連遺伝子の検索を中心に行った。基礎で検索された分子については臨床でも関与しているかどうか臨床研究で検索された遺伝子はその生理作用を基礎研究で検討し、10名の分担研究者が専門的見地から共同して解析を行った。</p>	<p>基礎研究についてはオレキシンや新規遺伝子shati、piccoloの依存形成関与を見出した。新規カルシウム動態調節剤を用いて依存とカルシウムチャンネルの関係を明らかにし、治療薬に繋がる成果を得た。薬物依存における#39;再燃&#39;現象について、ラットを用いた動物自己投与法により再燃とストレスの関係を検討し、生体がストレスを受けた時に放出される副腎皮質刺激ホルモンを再燃を誘発することを確認した。また違法ドラッグである、Mefenbutamol、Mefenbutamol、Mefenbutamolの依存性に関する研究も進められた。依存性者診断法を構築し、多施設による臨床研究を開始した。依存患者の遺伝子解析によりdysbindin1というSNPをトランスジェニックマウスで見出した。海外で認知症治療薬として使用されているgalantamineや抗生物質mithramycinがマウスにおけるアミロイグリンやタウタンパク質の蓄積を抑制することが報告された。これらは安全性が確認されており短期間で薬物依存治療薬となる可能性が高い新規の薬物依存関連遺伝子としてmrt1が報告された。</p>	<p>今回調査した複数の関連化合物の依存形成機構や神経毒性の発現機構を解明する情報が多く蓄積された。予防法や治療法についての指針も幾つ提案され、依存重症度の評価法、神経画像を用いた診断法の展開、依存性治療薬の候補タンクの同定等多くの新知見を得た。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究 医薬品・医療機器等(レギュトリーサイエンス)総合研究</p>	<p>20,000,000</p>	<p>認知症 —</p>
<p>ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方針に関する研究</p>	<p>平成19(2007)年度</p>	<p>神谷 資(独立行政法人国立感染症研究所)</p>	<p>本年の研究はワクチンの有用性向上のため、我が国では充分とされていないPost vaccination surveillanceとして、新しく発売されるHib、や肺炎球菌ワクチンについて調査を計画し発売前から流行実態の調査に入った。これによりワクチン接種開始後の効果が接種率と関連して推定することを目的としている。またロタウイルス感染症が今の日本の疾病負担がどのくらいかのデータはなく、ワクチンの導入の必要性についての資料とするため検討を開始した。麻しんの撲滅のために、ワクチン接種率を上げるため、国民の理解をどのように得ることが重要である。今回は中・高生へのネットアップ接種を中心とした健康教育で子どもによる方法を試みることにした。高齢者社会となり、成人中に高齢者に対する感染予防対策ワクチン、発症予防ワクチン等についても導入を検討することを目的とした。この他、インフルエンザに伴う併発症状の発現状況に関する問題について多くの報告事例の分析研究を実施する。</p>	<p>感染調査は前方視的に受診症例の細菌学的にも正確な診断を実施し、確認例を登録する。今後ワクチン接種が始まったら接種率を見ながらワクチン効果を検討する。ロタウイルス感染症については、現在の日本における入院症例の正確な診断により実態調査を把握する。予防接種の情報伝達・健康教育については出版、ビデオ製作等にて、効果を検討する。成人へのワクチン投与については必要ワクチンと効果について治験を実施しながら研究する。その他全国の接種医からの研究報告をいただき、現場における問題を検討する。ワクチンとは異なるが、インフルエンザに伴う併発症状状況の発現に関する研究も当期に入っており、異常を起した症例からの分析研究として廣田文分担研究者が中心に行なう。</p>	<p>初年度であるので結論は出ないが、5歳未満の人口10万人当たりHib髄膜炎6.6、肺炎球菌髄膜炎2.9であった。ロタについては現在の日本の疾病負担について調査中でありまだ出ない。麻しんは啓発ビデオの作成された。また痲疹性疾患についてはまとって出版した。全国のワクチン研究者の成果は報告されている。タムフルの影響についても調査中であるが、この件は別途報告される。</p>	<p>各テーマとも本年は研究開始1年であり、まだ結論には至らないが、厚生行政に貢献できるデータが得られ、と考える。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究 医薬品・医療機器等(レギュトリーサイエンス)総合研究</p>	<p>213,910,000</p>	<p>ロタウイルス感染症、インフルエンザ —</p>