

糖尿病発症遺伝子WFS1の機能解明と新規治療法の開発	平成18(2006)年度	岡 芳知(東北大学大学院医学系研究科)	現代の飽食・肥満・運動不足は膵β細胞にインスリン分泌の増加を誘発する。糖尿病発症遺伝子WFS1は小胞体ストレス状況下での膵β細胞の維持機構に関わることから、最近の膵β細胞増殖(小胞体ストレス)の状況下で糖尿病増加を解く鍵と考へ、WFS1の機能解明を進めた。	WFS1ノックアウトマウスとWFS1欠損膵島を用いて、WFS1機能がDNA マイクロRNAなどにより解析する。また、膵島島培養細胞に小胞体ストレスを負荷し、WFS1を含めた小胞体ストレス反応を解析する。また、WFS1と共沈するタンパク質を質量分析にて解析し、WFS1結合分子を同定する。さらに、臓器間代謝情報ネットワークが個体の糖・脂質代謝にどのような影響を及ぼすか、高脂肪食負荷により肥満・糖尿病を発症させたマウスで検討する。患者解析では、遺伝子型が濃厚な35歳以下発症2型糖尿病患者を臨床データも含めて収集し患者遺伝子解析から候補遺伝子・SNPを同定する。	WFS1欠損マウスの膵β細胞では翻訳抑制因子4E-BP1の発現が著増しており、これが小胞体ストレスへの反応であること、この発現増加は転写因子ATF4の下にあることを見出した。また、WFS1結合タンパクとしてTFII-1を同定した。臓器間代謝情報ネットワークの研究を進めるなかで、我々は肝臓から直接膵β細胞を増加させるシグナルが発せられていることを見出し、このシグナルを利用することで、WFS1欠損マウスの膵β細胞減少を改善する結果を得ており、膵β細胞の減少に基づく糖尿病に対し全く新しい視点からの治療開発が期待できる。また、易糖尿病発症者スクリーニングのための候補遺伝子として、4EBP1, p21cip1, TFII-1, APEが候補として加えられた。	WFS1タンパクは、小胞体ストレスに対する防御機構を担っており、この機能欠如により糖尿病を発症する。したがって、WFS1の機能解明のなかで今年度見出した4EBP1, TFII-1, APEは、有力な糖尿病候補遺伝子であるとともに、膵β細胞維持という新たなコンセプトの創案につながる点でも極めて重要である。また、肝臓から直接膵β細胞を増加させるシグナルが発せられていることを見出し、膵β細胞の減少に基づく糖尿病に対し全く新しい視点からの治療開発が期待できる。	29,070,000	糖尿病	-	-	-	-
プリオン蛋白及びその関連遺伝子の構造・機能に基づく治療法の開発	平成18(2006)年度	片峰 茂(長崎大学大学院薬学総合研究科)	プリオンタンパク遺伝子とプリオン病関連遺伝子及びそれらの産物の構造・機能を解明し、診断治療法の開発に資するを目的とした。	(1) PrPの構造に係るパイロ・インフォーマティクスにより見出した新規抗プリオン物質GN8の作用機構の解析。(2) PrPとDpの融合遺伝子及び変異遺伝子を有する遺伝子改変マウスにおける神経細胞死の解析。(3) 培養細胞のプリオン感受性の差に基づく網羅的遺伝子探索とRNA干渉法により同定したプリオン増殖に関する宿主因子候補の生物活性の確認。(4) 多数例CJDにおける脳放散顕微鏡画像・脳脊髄液中の14-3-3蛋白・Tau蛋白の陽性率の検討。	(1)論理的創薬の手法により見出した新規抗プリオン化合物GN8の作用メカニズムは、細胞型プリオンに結合し、その立体構造を安定化させるためであることが明らかとなった。(2) PrPのN末領域は神経毒性を有するプリオン類似蛋白Dp1に対しCin transのみならずin cisにも抑制的に機能すること、PrPのN末領域のうちオクタペプチドドリビト領域(a.a.51-90)とcharged motif領域(a.a.25-50)のどちらか一方のみで抗Dp1作用には十分であることが判った。(3) PrP <sup>Sc</sup> 感染細胞における遺伝子発現のshRNAを用いた網羅的解析によりプリオン複製に関与する宿主遺伝子候補4種類似を見出した。(4) PrP <sup>Sc</sup> 感受性サブユニットN2a-5と非感受性サブユニットN2a-1の比較解析を実施して、プリオン増殖(PrP <sup>Sc</sup> の産生)に関与すると考えられる宿主遺伝子として6遺伝子を同定した。(5) CJDの補助診断法として髄液タウ蛋白測定の有効性を示した。	(1)プリオン病に対する治療薬を開発するためにPrPの立体構造変換過程を制御するための論理的創薬基盤が整備できた。(2) PrPはそれ自体のタンパク構造に神経細胞保護領域(N末領域)とDp類似の細胞毒性領域(C末領域)をもつことが判明した。(3) PrP <sup>Sc</sup> 産生に関与する宿主因子の有力候補分子が同定でき、これらが治療の標的となる可能性を示した。(4)脳脊髄液中のtau蛋白とMRI脳放散顕微鏡画像の組合せがCJDの診断基準として最も有用性が高いことを示した。	40,613,000	プリオン病	-	-	-	-
アレルムツマブを用いたHLA二座以上不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法に関する研究	平成18(2006)年度	神田 善伸(東京大学医学部附属病棟内科)	本試験の目的はアレルムツマブを用いて移植片拒絶と重症のGVHDを防ぐことにより、HLA二座以上不一致血縁ドナーからの同種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。また、アレルムツマブは本邦未承認薬であるため、本臨床試験は改正GCP基準に則って医師主導治験として行う。アレルムツマブを用いたHLA二座以上不一致血縁者間移植の安全性と有効性が証明された場合には、本試験で品質保証されたデータに基づいてアレルムツマブの移植前処置薬としての適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらすことを目的とする。	対象となる患者は、HLA一致または一座不一致の血縁・非血縁ドナーがないがために、根治的な同種造血幹細胞移植を行うことができない20-65歳の患者である。移植前処置は通常の移植で行われる前処置に加えてアレルムツマブを患者体重あたり0.16~0.25 mg/kgを6日間併用する。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、副次的評価項目として、移植後1年後の生存率、無増悪死亡率、移植前処置関連死亡率、感染発症率率を評価する。	平成17年に順調に3症例が登録され、観察期間、データ固定期間となり、登録を一旦中止した。最終的にこの3症例がいずれも治療の成功を遂げたことが確認されたため、効果安全性評価委員会との諮問の上、アレルムツマブの投与量を0.16 mg/kg/dayに減量し、第2ホストの患者登録を再開した。平成18年度中に第2ホストを完了する予定である。平成19年度よりCRUIによってアレルムツマブの運送投与量に関する問題点を抽出・収集してきたが、さらに、その解決策を検討していくことにより、今後の造血幹細胞移植領域における医師主導治験が円滑に遂行されるような基盤を形成し、造血幹細胞移植が健全に発展していくことに貢献する。	この医師主導治験の結果として、アレルムツマブを用いることによって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、適応承認申請を行って多くの国民に利益をもたらすことができれば、適切なドナーがないために移植を受けることが出来ない多くの患者についても、同種造血幹細胞移植療法を適用することが可能となる。本治療を通じて造血幹細胞移植領域の医師主導治験実施における問題を抽出・収集してきたが、さらに、その解決策を検討していくことにより、今後の造血幹細胞移植領域における医師主導治験が円滑に遂行されるような基盤を形成し、造血幹細胞移植が健全に発展していくことに貢献する。	18,725,000	重症のGVHD	-	-	-	-
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18(2006)年度	安田 和基(国立国際医療センター 研究科 代謝内分泌疾患研究科)	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「環境因子」、「隣接機構」とその破綻、「合併症」の3点に注目して、独自のin vitroモデルあるいは個体モデルを構築して解析した。日本人非肥満糖尿病のモデルとしてSendaiラットを解析し、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。	発生工学のモデルを用い、運動の体脂肪減少効果にはAMPキナーゼが必要だが、隣接機構改善作用には他のメカニズムも関与すること、食事組成により、脂肪肝の成因および魚油による抑制効果が異なること、示した。膵β細胞では、発生・分化・成熟の各段階について、網羅的解析により各段階に重要な分子の探索を試みた。膵初期発生については、昨年報告したマウスES細胞およびマウス胚からの遺伝子系については、条件検討によりさらに遺伝分化効率を向上させた。内分分泌分化については、β7タンパク質(SF6a population)細胞の性質を詳細に検討し、また他臓器由来細胞から構築した分化系では糖尿病動物への移植で一時的だが効果が見られた。高度に分化した膵β細胞の解析は、グルコース反応性を指標としたβ7タンパク質Oin vitro成熟系を構築し、膵β細胞増完全cDNAライブラリーの解析から、新規の転写開始点と新規の機能因子を同定した。糖尿病合併症については、ヒト細胞培養あるいは重長腸ES細胞由来の血管内皮細胞を用いて、グルコースによる機能障害モデルを確立した。また網膜色素上皮細胞から、グルコースで発現が増加する新規の網膜血管新生促進因子を同定した。個体モデルとして、Sendaiラットの網膜障害・脳7島島層を経時的に解析し、網羅的な発現遺伝子解析を行った。またヒト糖尿病患者900人以上から、ゲノム、血清・尿・硝子尿、臨床情報などが完備したパネルを構築した。	全く独自の解析系を構築・駆使して、糖尿病の病態に関係するさまざまな知見を得た。これらは、創薬の標的やスクリーニング系として有用であるが、個別の研究結果を、糖尿病の慢性の発症・進展における「病期」の概念へ統合し、ヒト抗体を用いた検証、および診断治療へ応用することが今後の課題である。	180,000,000	糖尿病	-	-	-	-
骨・軟骨・関節疾患を標的としたCNP/PGC-β系遺伝子組換え技術と薬用植物の活用に関する研究	平成18(2006)年度	中尾 一和(京都大学大学院医学研究科)	これまでナトリウム利尿ペプチドファミリーのトランスレシヨナルリサーチを展開し、ANP・BNP/PGC-A系の心臓血管ホルモンとしての意義の解明、診断薬、心不全治療薬としての臨床応用に成功した。本研究ではCNP/PGC-β系の極めて強力な骨伸長促進作用と関節軟骨に対する肥大化作用の発見を踏まえて、骨・軟骨・関節疾患におけるCNP/PGC-β系の意義を解明し、新規治療薬としての臨床応用を実現するトランスレシヨナルリサーチである。	CNP/PGC-β系の遺伝子改変マウス(CNPノックアウトマウス、軟骨特異的CNP過剰発現トランスジェニックマウス、GC-βノックアウトマウス)を用いて、内軟骨性骨化による骨伸長促進作用におけるCNP/PGC-β系の意義を詳細に検討した。さらに、臨床応用にあたり、CNP投与モデルとしてSAPプロモーターを用いた血中高度上昇型CNP過剰発現トランスジェニックマウスを解析し、実際のCNP投与の効果を検討した。また、軟骨骨局所におけるCNP/PGC-β系の活性化については、CNP局所クアラシシステムの意義を、マウス胎仔腎臓骨管培養系を用いて検証した。	CNPノックアウトマウスと同様にGC-βノックアウトマウスにおいても内軟骨性骨化により形成される骨の伸長障害が確認され、骨伸長促進系としてのCNP/PGC-β系の意義が確認された。CNP投与モデルの解析として、まずSAPプロモーターを用いたCNPトランスジェニックマウスの実験では、CNPノックアウトマウスにおいてSAPプロモーターを用いた血中濃度を上昇させることにより骨の短縮、椎骨および長管骨の伸長障害が改善した。さらにCNP持続投与による骨伸長促進効果を確認し、局所因子であるCNPが全身投与でも有効であることが明らかとなった。また、ナトリウム利尿ペプチドのクアラシシステムの特異的アゴニスト(C-ANP)を用いてブロックすることによって培養骨の伸長が促進することを証明し、CNP/PGC-β系活性化における成長後局所CNPクアラシシステムの意義を明らかにした。	骨軟骨疾患を標的としたCNP/PGC-β系遺伝子組換え技術と薬用植物の活用に関する研究	36,046,000	糖尿病	-	-	-	-
生合成解析と遺伝子組換え技術と薬用植物の活用に関する研究	平成18(2006)年度	木内 文之(独立行政法人医薬品総合研究所 薬用植物資源研究センター)	薬用植物成分を創薬に有効利用するための基盤作りを目的として、薬用植物成分の生合成やそれに関する酵素並びに遺伝子の解析、薬用植物への遺伝子導入法並びに遺伝子組換え薬用植物の評価法等に関する基礎研究を行った。	カンゾウ並びにジンコウノキにおける2次代謝成分の生合成過程を明らかにし、ポリケチド合成酵素による新規化合物の生成を検討した。また、薬用植物への遺伝子導入法を検討するとともに、組換え体の成分評価と環境影響評価手法を検討した。更に、薬用植物種子の発芽適温等のデータを収集した。	グリチルリチン生合成には、β-アミリンの11位と30位がそれぞれ先に水酸化される二つの経路が存在することを明らかにし、ジンコウノキの障害による樹脂化過程では、時間経過とともにセスキテルペン、エポキシクロモン類、テトラヒドロクロモン及びクロモン類がこの順序で生成することを明らかにした。今回の結果を基に、これらの変化に関与する酵素遺伝子の解析が進展するものと期待される。ダイオウ由来ベンザリアン合成酵素(BAS)は、本来の基質ではないアントラニルCoAから、生理活性性キリランアルカロイドを与え、アロエ由来のベンタケイド合成酵素のエンジニアリングにより、これまで植物由来III型PKSでは得られなかったような縮合環系であるナフタンが得られた。これらの結果は、酵素の新しい利用法や酵素のエンジニアリングによって、化合物ライブラリーの多様性を拡張する道を開くことができることを示すものである。ケン種への遺伝子導入では、導入遺伝子の発現は確認できず、形質転換効果の改善のための検討が必要であった。BAS遺伝子を導入したシロイヌナズナでは、酵素反応生成物の存在は確認できず、代謝物解析用のソフトウェアを用いたLC-MS測定により、わずかな成分の変化を検出することができた。ペラドン形質転換体を用い、サンディッチ法、抽出分析法、デュッペンバック法によるアロエ/パンシ活性解析を行い、これらの手法が、遺伝子組換え薬用植物の環境影響評価の標準法として利用可能であることを示した。	薬用植物有効成分の生合成過程の解明と生合成酵素を用いた新規化合物の生成、薬用植物への遺伝子の導入とその際の成分変化の評価並びに環境への影響評価に関する成果を上げるとともに、問題点も明らかにした。	31,500,000	糖尿病	-	-	-	-



<p>バイオフィトニクスを利用した細胞組織障害を捉える、測る、解析する技術の開発</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>川西 徹(国立医薬品食品衛生研究所)</p>	<p>疾病治療用医薬品の創薬において最も重要な基礎技術の一つに、疾患に伴って生じる細胞組織障害を解析する技術があげられる。本研究は、細胞機能に係る生体内パラメータに対する感受性蛍光プローブを開発・利用することにより、細胞組織障害を簡便かつ定量的に解析する方法を確立し、創薬シーズ探索のためのハイスクリーン法スクリーニング、医薬品候補化合物のセレクトジョン、タンパク質性医薬品の品質(生物活性)評価等へ応用することを旨として実施した。</p>	<p>バイオフィトニクスプローブの開発: ダブルFRET細胞組織障害解析法を用いて小胞体ストレスによる細胞障害の解析を行い、単一細胞における2種の反応の活性化状況の解析に成功した。また、その他の細胞障害解析用プローブの開発、検討を行った。さらに、ケートストロパド核膜とケートドフジナルリソソーム等により遺伝子の遺伝発現の発現抑制、およびタンパク質の機能制御に成功した。解析系の開発: 内皮依存性の弛緩反応における弛緩応答、カルシウム応答およびNO産生の評価系を確立した。また、ベースメーカー細胞の構築により、キチナル関連細胞機能障害解析細胞系を開発した。さらに心筋由来H9c2細胞系と蛍光プローブにより心筋トコリンアセチルコリン受容体機能を評価した。応用技術の開発: 遺伝子発現および脂肪酸特異的蛍光プローブの集積を指標として、肝細胞における薬物の脂肪蓄積誘発性のプロファイリング/スクリーニング系を構築した。また、組換えタンパク質生産細胞のミトコンドリア膜電位を評価することで、細胞のタンパク質生産能力を比較・推定できる可能性を示した。</p>	<p>バイオフィトニクスプローブを開発・利用することにより、各種細胞組織障害を簡便かつ定量的に解析する方法の開発に成功した。開発した技術はいずれも創薬支援技術として非常に有用である。</p>	<p>11,500,000</p>	<p>—</p>	
<p>動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴリン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>望月 直樹(国立循環器病センター)</p>	<p>動脈硬化症は高齢化社会では不可避の病気であり、現在の日本の主要な死因である心血管疾患・脳血管疾患の原因として重要な病態である。血小板凝集抑制・高脂血症治療・糖尿病治療などだけでは不十分な動脈硬化症を内皮細胞で発現するS1P受容体を制御することで動脈硬化症を治療するという発想からS1P受容体の拮抗薬を開発することを目的として研究をおこなった。</p>	<p>スクリーニング: S1P3/EDG3受容体拮抗薬のスクリーニングのために、S1P1/EDG1, S1P2/EDG5, S1P3/EDG3, S1P4/EDG6及びS1P5/EDG8をそれぞれ恒常発現させたCHO-K1細胞を調整して用いた。合成: S1P3/EDG3受容体拮抗薬として有望な候補化合物の関連誘導体の合成は、パーソナル有機合成装置 ChemStation™ PPW2000を用いたS1P3の細胞での機能: ヒト血小板内皮細胞 (HVEC) 及びヒト動脈平滑筋細胞 (HASMCs) を用い、S1P濃度(1μM)による標的分子の発現及びRhoの活性化をwestern blot法により評価した。さらに、PKCの細胞膜移行、細胞内CaのオキシレーションにS1P3が関与するか否かを検討した。冠血流への効果: ラット摘出心Langendorff灌流標本を用いてS1PとS1P3拮抗薬の効果を調べた。</p>	<p>S1P3拮抗薬としてTY-52156を開発した。</p>	<p>10,000,000</p>	<p>糖尿病 拮抗薬</p>	
<p>遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>山上 昭人(国立成育医療センター)</p>	<p>G蛋白質共役型受容体(α1アドレナリン受容体、バソプレッシン受容体)の遺伝子改変動物の作製と疾患動物モデルを作出し、各受容体の生体内での生理、病態機能の評価と受容体特異的薬物の薬効評価を行う。</p>	<p>α1アドレナリン受容体およびバソプレッシン受容体ノックアウトマウスを作成し解析を行う。さらに病態モデルを構築し、受容体特異的薬物の薬物効果・副作用について解析を行う。</p>	<p>作成した遺伝子改変動物の解析により、新たな受容体の機能・薬物の効果が解明でき、ゲノム創薬において有用となる。</p>	<p>16,500,000</p>	<p>—</p>	
<p>蛋白質立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>横井 隆(国立精神・神経センター)</p>	<p>本研究はコンフォメーション病の原因である立体構造異常蛋白が示す蛋白質分解系に対する抵抗性の仕組みを解析し、こうした異常蛋白の蓄積蓄積が誘導するコンフォメーション病の病態の解明、および酵素、細胞、マウスの病態モデルを構築し、創薬探索システムを確立し、異常蛋白分解を促進する化合物の探索を目的としている。本研究はコンフォメーション病の治療や予防システムの確立において必要であると考えられる。</p>	<p>1)昨年度までに、小胞体ストレスシグナルPERK-eIF2aを介して、オートファジー形成を促進し、ホリグタムン凝集を分解することが明らかになった。本年度は小胞体内で凝集する変異ジスフェリンによる小胞体ストレス誘導の分子機構の解析、小胞体関連分解系(ERAD)としてのユビキチンプロテアソーム分解系オートファジーリソソーム分解系との役割を調べる。2)昨年度までに同定した新規ユビキチンリガーゼHOLL-1Lの基質を調べる。3)昨年度までに確立した創薬探索システム(酵素、細胞系)を用いて、小胞体ストレス非依存的に小胞体シヤペロンBioを誘導する化合物の探索および異常蛋白分解を促進する化合物の探索を行う。</p>	<p>1)小胞体内変異ジスフェリン蛋白凝集によるオートファジー形成遺伝子発現誘導の分子機構を解析した結果、小胞体膜上での変異ジスフェリンはユビキチンプロテアソーム分解系以外に、PERK-eIF2aリソソーム酸化を介して、活性化されたオートファジーにより分解されることが明らかになった。2)HOLL-1L/HOIP複合体(LUBAC)は、新規直鎖型ユビキチン鎖を生成し、活性化した従来型PKCを分解した。3)新規化合物B1は小胞体ストレス非依存的に小胞体シヤペロンBioの発現を誘導し、脳血管による神経細胞死から保護する作用を有していた。</p>	<p>1)ERADにはユビキチンプロテアソーム分解系とオートファジーリソソーム分解系がある。2)小胞体ストレスによるPERK-eIF2aのリン酸化を介して、恒常的オートファジー形成形成は抑制され、ホリグタムン凝集、変異ジスフェリンが分解される。3)LUBACは細胞内シグナル伝達制御タンパク質の品質管理機能をもつユビキチンリガーゼであった。4)メカニカルシヤペロン小胞体シヤペロンBioの発現を制御する化合物が複数発見された。</p>	<p>13,500,000</p>	<p>コンフォメーション病</p>
<p>血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>若宮 伸隆(旭川医科大学)</p>	<p>血管は現代の高齢化社会において大きな問題となっている血管性心疾患、脳血管障害、糖尿病などの生活習慣病において最も重要な臓器である。本研究の目的は、血管におけるレクチンの生体防御に対する役割を解明し、創薬への基礎的知見を得ることである。</p>	<p>MBL研究①MBL高発現株の発現誘導と新培養システム構築 ②MBLによるSCIDマウスのHIV感染抑制実験とそのmonitoring ③HIV in vitro MBL感染阻止実験 ④SLE患者と慢性歯周病患者のMBL遺伝子解析CL-P1研究⑤CL-P1発現調節解析 ⑥CL-P1分子機能解析⑦内皮細胞質食におけるCL-P1の役割解析 ⑧ヒト組織のCL-P1発現解析 ⑨細胞レベルでのCL-P1発現意義の解析 ⑩マウスOxLDL測定系構築 ⑪動脈硬化形成とOxLDLとの関係の解</p>	<p>MBL研究では、若宮、本多、岸らでMBLの抗HIV作用をSCIDマウス系感染抑制実験が進められ、効果が再確認できた。しかしマウス血中でのMBL濃度が低下するために、マウス中和抗体に比べて抗ウイルス活性が発現出来にくいことが明らかになった。基礎研究では、MBL発現システムの改良により高価のMBL産生系が確立できた。CL-P1研究では、細胞レベルでは、機能ドメイン変換やSIRNA実験により内皮細胞におけるオートファジーと食食における役割を明らかにした。細胞レベルでの研究では、ヒト組織の血管におけるCL-P1発現が広範囲の組織で確認された。硬骨魚類に属するゼブラフィッシュでは、遺伝子ノックダウン実験では形態形成不全を認め、スカベンジャー受容体とコレクチンが、生体の初期形態形成に関与することが明らかになり、このCL-P1により形態改善がおこなうことが明らかになった。一方、腹部は、マウスOxLDL測定系を樹立し、肥満マウスで動脈硬化のモデルでOxLDLの高値がみられることを見出した。腹は、SLEや慢性歯周病患者におけるMBL遺伝子解析でMBL欠損と有病率との相関を明らかにした。</p>	<p>総括としては、MBL、CL-P1とも、動物やヒトでの個体レベルの研究が飛躍的に進展し、大きな研究成果が得られた最終年度であった。</p>	<p>13,500,000</p>	<p>糖尿病</p>
<p>プロテオミクス及び構造生物学的アプローチを用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>川崎 ナナ(国立医薬品食品衛生研究所)</p>	<p>ゲノム情報やバイオインフォマティクスなどの革新的創薬技術を活用した画期的なバイオ医薬品開発が進み、多くの製品が上市されるようになってきた。しかしその一方で、バイオ医薬品の我が国の開発力の低下が指摘されている。世界的にバイオ医薬品の開発競争が激化する中で日本の国際競争力を高めるため、あるいは、優れた医薬品を迅速に臨床に提供するためには、バイオ医薬品開発の初期段階から承認審査に至る開発全期に渡る迅速化・効率化、とりわけ、特性解析・品質評価技術の開発、規格及び試験法の国内整備、並びに国際調和が望まれている。本研究では、プロテオミクスの技術を中心とした最先端のタンパク質特性解析技術を取り入れた迅速かつ効率的なバイオ医薬品の特性解析・品質評価法を開発する。</p>	<p>MSを用いたバイオ医薬品の一次構造確認、糖鎖解析、高次構造解析、及び不均一性解析を行い、MSがバイオ医薬品の特性解析/品質評価法として応用可能であること、並びに、糖鎖蛍光標識法及び各種LCは、糖鎖プロファイリングや糖鎖構造解析法として優れていることを確認した。今後、本研究の成果を、MSや糖鎖試験法の国内標準化や国際調和に役立てたいと考えている。また、高次構造評価法及び動物を用いない生物学的性質評価法を検討し、NMRやMSを利用した高次構造評価法は、バイオ医薬品の品質保証や製剤の処方設計への適用が可能であることが示唆された。さらに、抗体医薬品の糖化、N糖のビログタムン糖形成、及び糖鎖に起因する不均一性評価法を確立した。抗体医薬品の不均一性は、活性や免疫性に影響を与える可能性があるため、本研究の成果は、構造特性解析や安定性評価に役立つと考えられる。また、組織培養インフルエンザウイルス由来HA抗原を大量に得ることに成功し、現行の卵由来ワクチンと同等の免疫原性を示すことを確認した。</p>	<p>MS等を用いたバイオ医薬品の一次構造確認法、糖鎖解析法、高次構造評価法、生物学的性質評価法、及び不均一性評価法を開発した。また、組織培養インフルエンザ由来HA抗原の性状・免疫原性を明らかにした。</p>	<p>17,500,000</p>	<p>インフルエンザ</p>	

<p>創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝細胞・細胞の研究利用システムの構築</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>絵野沢 伸 (国立成育医療センター)</p>	<p>手術抽出検体の人由来研究資源としての利活用を検証し、そこにおけるヒューマンサイエンス研究資源バンクの在り方を模索することを目的とした。すなわち、倫理性が保証された状況で調達され、公共的バンクを通じて公正かつ円滑に研究者に配分され、成果を生む仕組みの整備である。対象を創薬研究に必須の人肝細胞とし、技術面では凍結保存法、長期安定培養法の開発、社会面は、病源発生機関の運用則の整備、有識者会議、研究者が望む資源形態の調査を行った。研究最終年度として、医療機関と関連の手術抽出肝由来肝細胞を、本研究で取り上げた新規培養基板上で培養し、製薬企業に輸送して薬物動態機関評価を実施することに設定した。</p>	<p>調達医療機関、細胞実験の基礎技術開発研究者、製薬会社研究者等産官学の研究者が連携を保ちながらテーマを分担進捗した。</p>	<p>抽出検体の肉眼的正常部位の正常性をがん細胞のミクロ転移がないことをPCRレベルで確認した。人肝細胞の凍結保存法を誘電磁場凍結(CAS)法で検討し、一定の効果があることを確認した。PEGラシ表面加工基板上で牛大動脈内皮細胞と肝細胞を共培養する方法は、本来培養に適さない脂質肝細胞でも培養可能で、比較的長期間の機能維持ができた。人脂肪細胞由来間葉系幹細胞を分化させた肝細胞様細胞-薬物代謝活性から評価し、薬物動態研究に使用しうることを確認した。ヒューマンサイエンス研究資源バンクと協同し、両バンク保存肝細胞の加工資源化を行った。心臓下での肝細胞-肝臓提出について有識者による倫理的評価を行った。米国内における人肝細胞利用研究調査を行った。総合的試行として、本研究において整備した運用則に則り、医療機関にて提供された手術抽出検体をPEGラシ基板上で培養し、製薬会社研究所で薬物代謝活性を評価するという研究成果の統合ができた。</p>	<p>創薬研究に重要な人肝細胞の供給は世界的に不足しており、わが国独自の調達体制、稀少資源を有効活用するための技術的、社会的システムの整備が必要である。また代替肝細胞の創薬研究への応用も重要である。社会システムとしては、わが国の現行法下でも資源調達範囲の拡張がある程度可能であることがわかった。問い合わせ先 senosawa@nch.go.jp。総括総合研究報告書本も参照された。</p>	<p>10,000,000</p> <p>癌</p> <p>—</p> <p>—</p>
<p>機能性精神疾患のハイスループットSNP解析と機能解析による創薬標的分子の解明</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>功刀 浩国 (国立精神・神経センター)</p>	<p>本研究はハイスループットな塩基多型(SNP)解析を行い、統合失調症や気分障害の発病危険性を高める遺伝子変異を同定し、創薬標的分子を解明することを目的とする。</p>	<p>1) ゲノムワイドな関連解析: 一次スクリーニングにおいて 強い関連 (<math>p &lt; 0.003</math>) を示し遺伝子上にあるSNPsについて関連を検証した。さらに、95人の患者群と95人の健常者による独立サンプルを用いて5万SNPsのGene Chip Assayによる二次スクリーニングを行った。2) 候補遺伝子研究: vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1)、Plexin A2, complexin, trace amine receptor 4 (TRAR4)、セロトニン受容体(5HT7)を検索して統合失調症との関連について詳細に検証した。3) 遺伝子機能解析: 精神疾患の脆弱性遺伝子であることを見出した臨床神経薬因子(BDNF)と、PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) について細胞生物学的な解析やSNPsと脳画像所見との関連について検討した。(倫理面への配慮) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則し、倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報厳格な管理(匿名化)などを徹底した。動物実験では倫理委員会において承認されたプロトコルに基づき、動物が受ける苦痛を最小にした。</p>	<p>ゲノムワイドな関連解析を二次スクリーニングまで終了するとともに、候補遺伝子研究などにより、統合失調症と関連する可能性の高い遺伝子を新たに13個同定した。BDNF関連分子としてCGR、PLC-<math>\gamma</math>、p75などが重要な創薬標的であると考えられる。PACAPは認知機能障害改善薬の重要な標的分子であることが示唆された。</p>	<p>13,200,000</p> <p>統合失調症</p> <p>—</p> <p>—</p>	
<p>エイズに関連する日和見原虫感染症に対する新規創薬に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>野崎 智義 (群馬大学)</p>	<p>クリプトスポリジア症・トキソプラズマ症・赤痢アメーバ症などエイズに伴う原虫感染症に対する新規化学療法剤の創生を目的として、特異的代謝経路を標的とした多角的な創薬研究を行った。</p>	<p>抗トキソプラズマ薬であるフェルチオインドール・ナフタレンチオインドール、ならびに新規ピリジジ化合物は昨年と同様の方法で合成された。抗赤痢アメーバ薬剤として第3-4世代トリフルオロメチオキソ(TFM)誘導体を合成した。アズコラン(AP)誘導体は昨年と同様の方法により合成された。クリプトスポリジウム未端酸性糖基(CpAOx)や赤痢アメーバチオニンガムリナーゼ(MGL1・MGL2)の発現、インビトロ阻害実験は昨年までと同様の方法で行った。キソプラズマ・赤痢アメーバのインビトロ薬剤の評価はマウス・ハムスターを用いて行った。赤痢アメーバMGLの線様構造解析はMGL2の組織タンパク質を用いて蒸気蒸気法により作製した結晶をSpring8のビームラインを用いて回折格子を得た。AF誘導体TFM誘導体の構造活性相関は常法により行われた。</p>	<p>赤痢アメーバMGLの4量体構造と反応機構が解明された。TFM誘導体のうちアミド誘導体、更にアミドのフェニル・ベンジル誘導体、更にベンゼン環にハロゲンやメキソ置換誘導体で変化した薬物が得られた。これらのTFM誘導体はいずれもアメーバ肝臓膜モデルにおいて優れた治療効果を示した。NTPase阻害剤の投与によりキノゾラズ病急急性・慢性のモデルにおいて脳内シストの減少を示した。今後投与経路、容量、DOS構築などによって薬物効果向上させることが必要となる。AFの誘導体によるCpAOx阻害により、AFのプラズマ環・シスト一部分との二重結合は不要なこと、ベンゼン環のメチル基とフェニル基は合成に必須なことが明らかとなった。クリプトスポリジウムに有効な誘導体を少ない合成ステップで安価に合成することが可能となった。更に今後の機能解析に有用な研究基盤が整備された。</p>	<p>最終年度の研究成果により、エイズに伴う日和見原虫に対する創薬は、新規化合物の合成、標的酵素の構造の解明、作用機序の理解など様々な方向から有機的に繋がっている。究大な成果を収めた。今後は倫理性・安全性試験などに代表される非臨床試験を導入し、アズコラン、トリフルオロメチオキソ誘導体を抗赤痢アメーバ薬剤として確立した。</p>	<p>18,000,000</p> <p>エイズ</p> <p>NTase</p> <p>阻害剤</p>
<p>DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>佐藤 準一 (明治薬科大学薬学部バイオインフォマティクス)</p>	<p>多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は中枢神経系に炎症性脱髄損傷が多発し再発を繰り返す難病である。自己免疫反応性T1細胞が血液脳関門を通過して炎症性脱髄を惹起する。通常の血液検査では異常を認めず診断は容易ではない。早期治療開始のために高精度迅速診断法の樹立が必須である。DNAマイクロアレイによる遺伝子発現を網羅的・系統的に包括的に解析出来、ポストゲノム創薬を必須の研究手法である。本研究では自己反応性活性化T細胞を含む末梢血T細胞のDNAマイクロアレイ解析によるMS迅速診断法を樹立することを目的とする。平成18年度は平成17年度に樹立したMS病型分類データベース(MS classification database: MSCD)を基にMS特異的遺伝子群(MS-differential genes; MDG)を抽出、診断法を開発、精度を検証した。</p>	<p>MSOD上で健常者(Nc)に最も類似する遺伝子発現プロファイルを示す6MSサブグループMS-A2cNc間で発現差異を呈する遺伝子群(MDG)を絞り込み、サポートベクターマシン(SVM)解析と階層的クラスター解析(HCA)によるMS診断法を開発、新規129症例を解析、臨床診断と対比して精度を検証、KeyMolnet/CMGDの分子ネットワークを解析した。また再発寛解型MS患者(n=6)では経過を追跡して再発期と寛解期で発現差異を認める遺伝子群(relapse-specific genes; RSG)を同定した。</p>	<p>58 MDGを抽出、Myc/Pad3を介する制御系の関与を見出した。McDonald診断基準を満たすMS 95例とnon-MS 15例に同じ、58 MDGを指標とするHCA/MSODを機械学習したSVMを施行、採血から最速3日以内に結果を得た。正答率HCA 30.9%、SVM 32.7%、偽陽性率はHCA 70.5%、SVM 71.6%、偽陰性率はHCA 60.0%、SVM 40.0%、43 RSGを同定、MS再発時のDNF-<math>\beta</math>発現制御系異常を見出した。</p>	<p>HCA、SVMに基づくMS迅速診断法を開発し、病態に深く関与する転写因子系ネットワークを解明出来た。現時点でマイクロアレイ診断法臨床では誤診率が非常に高い。今後、指標遺伝子やSVM解析パラメータを変えて、臨床情報(時間的・空間的多発性)との組み合わせで精度を向上を目指す。</p>	<p>10,000,000</p> <p>多発性硬化症</p> <p>—</p> <p>—</p>
<p>チオレドキシニンなど抗酸化反応性活性酸素種阻害剤の迅速診断法の樹立に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>井上 達国 (医薬品食品衛生研究所)</p>	<p>抗酸化反応性活性酸素種消去因子(チオレドキシニンなど)に関する生体異物各種相互作用や、同物質の誘導機構などに関する基礎的研究と、食生活に含まれる当該物質の摂取やバイオマーカーの探索を含む個別課題の開発研究を進め、健康寿命の延伸に資する創薬・健康増進食品の開発を目指すものである。</p>	<p>各研究課題の研究遂行方法としては、創薬課題基盤研究として、チオレドキシニンなど抗酸化反応性活性酸素種消去因子の作用過程における関連微量元素の挙動解析及び閉環型分子高発現性食品や化学物質の探索と応用(前駆受容体)並びに、チオレドキシニン誘導物質の解析(誘導機構研究)の2点を設定し、これと併行して行う個別課題開発研究としては、チオレドキシニン誘導物質のスクリーニング(ライブラリースクリーニング)、抗酸化分子高発現性を促す新しい健康増進食品の開発(有効性研究)、抗酸化分子閉環の新規バイオマーカーに対する測定系の開発(バイオマーカーと測定系開発)、抗酸化分子の機能性評価法の開発(評価法開発)の4課題を設定した。</p>	<p>研究を創薬課題基盤研究として、研究対象物質となるモデル物質の選定、分子レベル、細胞生物学的レベル、及び個体レベルでの研究の4項目を設定、また、誘導機構に関する研究として、チオレドキシニンの過剰発現マウスを用いた研究、同チオレドキシニンをknockdownした細胞系を用いた研究、並びに、植物に含まれるチオレドキシニン遺伝子発現誘導物質の誘導機構抽出の研究、更に、ニュートリノ/ノボクス研究などの諸課題を取り上げた。また、開発研究としては4点を取上げ、ライブラリースクリーニング、有効性評価、バイオマーカー測定系開発、誘導機構抽出などについて、それぞれ担当して研究を進めた。その結果、基盤研究では、チオレドキシニン誘導物質について、スルフォアラニンによる構造的な研究を進めることを結論としたことを始め、それぞれ分野で基本的に研究がスタートし、各々の課題に向けて基礎的データの回収が順調に進んだ。特にチオレドキシニン過剰発現動物と野生型とを切り分ける遺伝子候補が240プロセッティング抽出されたことなど、それぞれの分担研究者が共有することにより研究に有用な成果がそれぞれ上がりつつある。</p>	<p>創薬課題基盤研究と、個別課題開発研究の4課題、それぞれで目標とした方法の確立やモデルの樹立などに向けて、所期の目標を達成した。</p>	<p>12,000,000</p> <p>—</p> <p>—</p>
<p>ランダムアプ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薬の網羅的探索および新規治療薬開発</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>武部 豊国 (国立感染症研究所エイズ研究センター)</p>	<p>エイズおよびエイズ関連疾患(HIV、HCV、EBV等)に対する新規治療薬の開発・創薬シーズの探索と新規治療薬開発</p>	<p>ウイルスタンパク質の生物学的性質や、新しく樹立されたHCV感染性クローンを用いた新規の阻害剤アッセイ系の開発し、抗ウイルス作用を有する新規化合物の探索を行った。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。</p>	<p>[抗HIV阻害剤探索](1) 2万種の化合物ライブラリーからHIV増殖アッセイを用い、新規阻害剤(IC50=0.1 <math>\mu</math>M)を見出した。(2) HIV Gagタンパク質の形質膜へのtargetingとGag-Gag相互作用に基づく多量体形成を再現できる酵母を用いたスクリーニング系を開発し、数種の阻害物質、1種の酵母生育阻害物質を見出した。(3) 分裂酵母の増殖阻害を指標としたスクリーニング系を開発し、Vpr拮抗物質を数十種同定した。(4) Net活性化誘導型細胞株を用いたスクリーニング系を開発し、HIV-1 NetF9Nを抑制する数種の候補阻害化合物を得た。また、5) sRNAを用いた核酸阻害の基礎技術として、遺伝的多様性が高い病原体 (HIVおよびHCV) ゲノム複製の基礎技術に対する至適のsRNA配列を探索するプログラムを開発し、その効果評価を行った。[エイズ関連疾患に対する創薬シーズ探索] 1) EBVによる悪性リンパ腫の発症に関わるEBNA-1機能を標的とする高感度のin vitro ELISA系を確立し、3種の阻害剤候補を同定した。2) 癌腫らによって樹立された感染性HCVクローンを利用した新しい感染・増殖アッセイ系を樹立し、スクリーニングの結果、IC50が1.0 <math>\mu</math>M、CC50が50 <math>\mu</math>Mと良好なプロファイルを示す新規化合物を含め数種の阻害剤候補を同定した。[新規治療薬的・宿主因子探索] プロテオミクスの手法を用いた解析の結果、(1) HIV-1 Envのウイルス粒子の取り込みに関与すると考えられているTfR4が、GagまたはEnvタンパク質の発現下でモータータンパク質の一種であるHsp90と相互作用すること、また(2) HIV-1 Rev結合タンパク質SF2p32と細胞内で相互作用するタンパク質を78種を同定した。</p>	<p>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(HIV、HCV、EBV)に対する期待のする創薬シーズをいくつか同定した。またプロテオミクスを用いた新規治療薬の探索手法の開発が進んだ。</p>	<p>30,000,000</p> <p>悪性リンパ腫</p> <p>リンパ腫</p> <p>阻害剤アッセイ系</p>

<p>アドレノメチリンを用いた循環器疾患の定期的治療法の開発</p> <p>平成18(2006)年度</p>	<p>宮武 邦夫 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター</p>	<p>研究目的アドレノメチリン(AM)による心筋および脳の保護効果をも病態モデルや遺伝子改変動物を用いて明らかにし、また急性心筋梗塞、心不全、脳梗塞、肺高血圧に対してAMを治療薬として臨床応用し、AM投与による新たな循環器治療法の開発を行うことである。</p>	<p>研究方法 AMによる虚血心筋保護作用とメカニズムを動物実験で検討し、その後、初回急性心筋梗塞患者を対象にAMを虚血再灌流時に投与し、AMによる虚血心筋保護効果と投与の安全性を評価した。心不全治療効果の検討に関してはラット心筋梗塞、高血圧性心肥大、急性心筋炎の各モデルを作成し、AM投与の効果を検討した。脳虚血治療効果を検証する動物モデルとしてAM単独投与後発現する脳虚血性マウスを開発し、脳虚血に対するAMの効果を検討した。その後、脳虚血治療患者を対象に、AMの27時間持続投与を行い、経血流、代謝、代謝を含む行動観察、各種液体因子の変化を検討した。(倫理面への配慮)動物操作にあたっては、各施設の動物実験施設に従って行う。臨床応用は倫理委員会承認のもとで行う。</p>	<p>結果AMの虚血心筋保護作用とメカニズムを動物実験で明らかにし、急性心筋梗塞患者12人に対する臨床研究を行い、安全性と有効性を確認した。また、AMの脳梗塞治療に関する臨床研究を行い、安全性を証明した。原発性肺高血圧症患者に対するAMの吸入投与により、強力な肺血管拡張作用を確認した。また、AMの急性心筋炎に対する治療効果について、基礎的検討を行い成果をあげた。考察(当初、詳細な動物実験はすべて完了し、AMの心筋保護作用とそのメカニズムが明らかとなった。臨床試験は急性心筋梗塞患者に対して、ラット臨床試験を完了するにとどまらず、低容量・高容量の比較試験を行い、低容量の投与がより安全であることが示され、臨床試験が進行している。また、AMの脳虚血治療は急性心筋梗塞の上位を占め、また高頻度医療費の原因にもなっている。AMはこれらの疾患の治療に有効である可能性が示された。本ペブテドは日本で発見されたこともあり、虚血性心疾患、脳虚血疾患に対する創薬が行える可能性がある。</p>	<p>結論AMは虚血性心疾患を含む慢性循環器疾患に対する我が国独自の定期的治療薬となる可能性が示唆された。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学研究 基礎研究成果の臨床応用推進研究</p>	<p>27,200,000</p>	<p>心不全、高血圧</p>	<p>—</p>
<p>ヒト心筋・骨格筋からの心筋幹細胞株の樹立と未期的心不全への幹細胞移植医療実現化への研究基盤形成</p> <p>平成18(2006)年度</p>	<p>松原 弘明 京都府立医科大学 医学研究科</p>	<p>ヒト心臓生検組織から多能性幹細胞の単離・増幅・心筋分化誘導に成功した。bFGFのヒト心臓由来幹細胞の増殖効果を明らかにした。新たに開発したbFGF徐放シートとヒト心筋幹細胞移植を組み合わせたハイブリッド治療の前臨床試験をブタ慢性心筋梗塞モデルを利用して、従来の骨髄単核球移植と比較し、心筋再生医療の安全性・有効性を確認する。京都探索医療センター検証部により臨床試験のプロトコルを作成し、多施設共同試験の拠点形成する。</p>	<p>1)慢性心筋梗塞のブタモデルを用いたbFGF徐放生体吸収シートとヒト心筋幹細胞の同時移植(免疫抑制薬投与)により、MRIによる心臓機能改善効果、移植細胞生存状況、不整脈、安全性を確認する。2)京都大学探索医療センター検証部との連携の下、プロトコル審査委員会を立ち上げ、第1回臨床試験に向けたプロトコルを作成する。3)全例左室形成術の前、ランダム割り振りのplacebo-control(除根境界周囲への自己血清注入のみ)とハイブリッド移植療法を比較する臨床試験を行う。</p>	<p>ヒト生検心臓組織より単離した多能性幹細胞を無血清下で培養し、浮遊細胞塊を形成させることにより臨床応用に十分なまで増殖させることに成功した。また、虚血心臓に移植後にbFGF徐放生体吸収シートの存在下では移植後の生存期間が1ヵ月まで延長することを確認した。無作為で実施されたブタ慢性心筋梗塞のMRI解析心臓機能は10%以上改善することを見出した。この方法は世界中で研究されている基礎実験で、もっとも心臓機能改善効果に優れた細胞治療と考えられ、大いに期待できる。</p>	<p>ヒト生検心臓組織由来の心筋前駆細胞の単離・増幅に成功し、bFGFの自己複製能を発見した。bFGF徐放生体吸収シートとヒト心筋幹細胞の同時移植は心臓移植によってかわる再生医療になる可能性が高い。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学研究 基礎研究成果の臨床応用推進研究</p>	<p>32,000,000</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p>国産新規ウイルスペクターを用いた重症虚血肢に対する新GCP準拠遺伝子治療臨床研究</p> <p>平成18(2006)年度</p>	<p>米満 吉和 九州大学大学院医学研究科 総合外科 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(組換えセグメンタールウイルス:Sev)による、慢性動脈閉塞症(重症虚血肢)に対するPhase1-IIa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の臨床上的安全性の確認 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-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年で完了する。その後は企業主導の後期相臨床へ移行し、製剤化を目指す。</p>	<p>【研究方法】臨床研究はオープンランダム、用量漸増式試験であり、第1, IIa相に相当する。4段階の投与量を実施。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立入りステージアップする。</p>	<p>【選択状況と考察】既に2例に実施された。1例目(症例登録番号102)の被験者(Fontaine III度)において重篤な有害事象は認められず、種少量投与(予定最大投与量の1/100)にも関わらず、仮データ固定が終了した時点で、10種の機能評価項目中4項目で改善がみられた。2例目(症例登録番号103)の被験者(Fontaine IV度)は、経過より悪化(右第5趾)の乾性壊疽を認めた。遺伝子治療後15日目に下腿節での切断が最も安全であると判断され、右下腿切断術が施行された。下腿切断後、全身生体反応は速やかに正常化した。切断された右下腿は詳細な病理組織学的・分子生物学的解析に供し、異状の骨格筋再生筋繊維から発現される治療遺伝子産物の生体活性を示唆する所見を得た。本重大事象は遺伝子治療臨床研究実施計画書に則り、当日に所轄官庁、病院長、関連学内委員会へ周知がなされた。以後各委員会にて慎重に検討された結果、被験薬とこの因果関係は低いと判断され、臨床研究の進行に影響を及ぼす事象でないことが確認された。</p>	<p>【結論】現時点で第1ステージは終了していないため明確な言及は不可能だが、既に投与を実施した2例の結果から、少量(理論的にプラスミドDNAと同等の発現レベル)の投与量であれば、被験薬に直接投与に関する副作用等の危険性は低いと示唆された。またうち一例では、一部の機能評価データにおいて改善を認めた。今後症例を積み重ねることにより、本被験薬の安全性と有効性が、より明確になると思われる。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学研究 基礎研究成果の臨床応用推進研究</p>	<p>52,500,000</p>	<p>重症虚血肢</p>	<p>—</p>
<p>侵襲的運動決定因子HMGBIを分子標的とした治療法の開発</p> <p>平成18(2006)年度</p>	<p>丸山 征郎 鹿児島大学大学院医学総合研究科</p>	<p>HMGBIを分子標的としたショックの救命的治療法の開発を目的とする。HMGBIは細胞死では損傷部位の修復に働くが、全身を管理すると、ショックを悪化する。すなわち、局所性HMGBIは、障害局所の修復に働くが、循環性HMGBIはショックを引き起こす。本研究は、循環血中のHMGBIのインターベンションによるショックの救命的治療法の確立を目指す。</p>	<p>1. ラットの左肺を全摘し、HMGBIの動態と健側肺への影響を検討 2. 盲腸結紮切断ラットを作成、抗HMGBI抗体の効果を検討 3. 頭部外傷ラットモデルとも腹下出血患者での脳脊髄液(CSF) HMGBIの動態 4. ラット心臓キシンモデルにおけるレンドキシン吸着カラム効果 5. ラットトロンピンによるHMGBI投与のモデルを作成し、両者に有意な相乗作用についての検討 6. マウス肝内腫瘍自発血腫の細胞反応におけるHMGBIの作用 7. HMGBIの細胞質、細胞外空間に関する基礎的研究 8. 異質HMGBI発現のTgマウスの作成</p>	<p>研究結果: 左肺全摘術では健側肺で炎症が惹起され、HMGBIも発現した。また実験的重症肺炎実験敗血症ラットにおいては、HMGBIが循環血中に増加し、中和抗体投与により生存率の改善を認めた。そしてHMGBI吸着カラムも着し生存率を向上させた。HMGBIは臓器障害のマーカーとしてだけでなく、それ自身が次の臓器障害を招くことが中枢神経系、移植片拒絶反応でも証明された。さらにHMGBIトロンピンが共存すると、これらは相乗的にDICや臓器障害を惹起することを判明した。考察: 今回の一連の研究から、損傷部位あるいは移植片周囲の局所のHMGBIは損傷組織の修復に働くが、全身化する、遠隔臓器にoccut injuryの状態を引き起こすことが明らかとなった。これを second attack, 例えれば細菌感染、あるいはトロンピンが加われば、他臓器障害を引き起こされることが予想された。そしてこのHMGBIはlatephaseのメディエーターとして治療の分子標的となることが明らかとなった。</p>	<p>HMGBIのダイナミズムが、細胞、臓器、個体レベル(ヒトおよびラット、マウス)で明らかにされた。動物ならびにヒト臨床例の多くの研究から、血中HMGBIが多臓器不全、さらにはショックのメディエーターであり、中和抗体、吸着カラムの有効性がラットにおいて証明された。次には大型動物、そしてヒトへの展開を期すつもりである。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学研究 基礎研究成果の臨床応用推進研究</p>	<p>67,500,000</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p>超急性脳虚血治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験(若手医師活用に関する研究)</p> <p>平成18(2006)年度</p>	<p>小川 彰(若手医師) 岩手医科大学 脳神経外科 講座</p>	<p>臨床研究全体の推進のため、臨床研究の手法、ルールの周知及び治験の推進を目的として臨床研究実施チームを組織した。今後の、治験管理センターの立ち上げ準備を目的とした。</p>	<p>本研究においては、20歳以上75歳以下で、CTでは全く変化を認めない軽度の初期脳虚血変化のみ、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症を対象とした。症例はランダムに治療群と対照群に割り付けられた。治療群はセウロキナーゼ溶剤療法を、対照群には線溶療法以外の治療を行った。有効性は30日後、90日後のmodified Rankin scale (mRS)、NIHSS、Barthel indexで評価した。安全性は全ての死亡および有害出血性変化の割合を評価した。また臨床研究実施チームは、組織を大きく3組「計画・評価」、「管理」、「実施」に分けた。全国54施設からの症例登録等に関する問い合わせには若手医師もしくは研究協力が者が電話、メールにて対応できるよう整備した。他の臨床研究、治験に関しては、治療薬ごとに分かれ、登録を推進した。指導医の指示により若手医師及び研究協力が者が相互にチェックをしながら登録業務を進めた。</p>	<p>本研究においては、114例が登録され、UK群、対照群にそれぞれ57例が割り付けられた。ITP解析を行った。死亡率・有害出血性変化に関して治療群・対照群に有意差を認めなかった。転帰良好となる症例は治療群において8.2-22.1%高かった。1次 endpoint の90日後mRS 2以下の症例では有意差を認めなかったものの、2次 endpoint とした90日後mRS 1以下の症例は治療群24例、対照群13例と有意に治療群に転帰良好な例が多かった(p=0.045)。後向き登録研究では、経静脈的線溶療法の対照となる症例が限られていることが明らかであるため、データ管理に重点を置いた研究を行った。チームを組織したことにより臨床研究の事務的な煩雑さが緩和され、担当医師の負担が軽減された。さらなる臨床研究及び治験の参加が期待できる。治験管理センターを早期に立ち上げ、臨床研究、治験に関するコンサルティング機能、プロトコルの立案等を提供し他機関との共同研究を主導できるスタッフの育成を継続して行っている。</p>	<p>本研究の結果、中大脳動脈閉塞症に対する6時間以内局所線溶療法の有効性・安全性が証明された。臨床研究実施チームを組織し、若手医師、研究協力を積極的に現場との関わりを持たせた結果、臨床研究及び治験に対する意識が上がり、症例数の増加につながった。臨床研究実施チームの有効性が確認された。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学研究 基礎研究 臨床研究 基礎研究 臨床研究 基礎研究</p>	<p>13,288,000</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p>早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究(若手医師活用に関する研究)</p> <p>平成18(2006)年度</p>	<p>内藤 誠二 九州大学大学院医学研究科泌尿器科 研究分野</p>	<p>「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」は根治手術が施行された後PSA再発を来した患者を対象に、内分泌療法に先立ち放射線療法を行う群と行わない群による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臨床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験の推進に積極的に貢献することを目的としている。</p>	<p>a組は上記テーマについて、古賀寛史を指導者、今田康二を若手医師、鍋田美香を臨床研究協力者として、組織した。b組は「早期前立腺癌に対する根治的早期前立腺癌術後、及び子宮癌に対する子宮摘除術後に生じる排尿障害の検討」を中心テーマとし、根治的早期前立腺癌術後、及び子宮摘除術後に生じる尿の排出障害や尿失禁に関する因子を尿流動態の面から検討することを目的としている。臨床研究を指導者、釜淵大を若手医師、有本歩を臨床研究協力者として、組織した。</p>	<p>a組の対象研究は平成18年度未現在、58名の登録が得られているが、重篤な有害事象は認められていない。日本におけるPSA再発の状況把握のため、研究参加施設における過去5年間のPSA再発患者、1192名の臨床データを後向きに調査、解析し、その結果をEAU Int 89:49-53,2008に報告した。また、患者登録推進のための方策として参加施設の入れ替えを行った。さらに登録被験者数把握のための調査を行い、平成18年12月末時点で、登録被験者数は全試験参加施設で259人となったことを確認した。今後これらの患者を確実に recruit することでの登録の推進を図りたい。b組は、中心テーマとして、平成18年度未現在、根治的早期前立腺癌術後患者は84名、子宮摘除術後患者は97名の登録を得ている。その他「前立腺癌大症に対する外科治療・低侵襲治療・薬物療法の位置づけに関する検討」、「ナフピゾールとTURPの経済効率比較検討」、「前立腺癌大症に伴う排尿障害患者の長期追跡調査」などの臨床試験も実施中である。両組で平成18年度に実施した治験は12件(31名)、市販後調査は2件(3名)であった。</p>	<p>当該臨床研究および多くの治験や臨床研究をこれらチームの活用によって円滑に実施することができた。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 厚生科学研究 基礎研究 臨床研究 基礎研究 臨床研究 基礎研究</p>	<p>14,850,000</p>	<p>前立腺癌</p>	<p>—</p>

進行明果が らの集学的 治療に関する 研究(若手 医師・協力 者活用による 研究)	平成 18(2006)年 度	八重樫 伸 生(東北大学 大学院 医学系研究 科)	外来化学療法を受ける卵巣がん患者のQOL改善のために、西洋医学のみでは対症に難渋する副作用軽減を目指してランダム化比較試験を施行し、それにより漢方薬の副作用軽減効果を科学的に立証することを目的とする。さらに本臨床研究のプロジェクトを成・遂行を通して臨床研究に従事する若手医師・薬剤師・看護師を育成する。	卵巣癌でタキサン系薬剤やプラチナ系薬剤を中心とした化学療法を施行する患者100名を対象とする。患者をランダムにA群とB群に振り分け、A群の患者には抗がん剤投与後に漢方薬を投与し、B群では抗がん剤投与後に従来から用いられる西洋薬を投与することで、A群とB群を比較する。プライマリエンドポイントを有害事象のgrade別発現率、セカンドエンドポイントを完遂率とする。	「骨髄抑制の軽減に関する十全大補湯の有効性に関する研究」の試験計画書を作成し登録を開始した。卵巣癌で外来化学療法を施行する患者100名を対象とし、患者をランダムにA群とB群に振り分け、A群の患者には、抗がん剤投与後に漢方薬、十全大補湯を投与し、B群は従来から使用されている西洋薬アデニンを投与する。現在まで35例が登録検査がすすんでいる。人材育成の一環としてが臨床試験CRCセミナーに看護師と若手医師が参加した。また本セミナーの講師の一人として共同研究者の高野が担当した。東北大学病院治験センターと協力しCRC育成セミナーを2回行い、臨床研究に従事する若手医師・協力者の育成を行った。またがん専門薬剤師研修の講師として、実地コース治験センターと協力して全年度実施し、がん専門薬剤師の育成を行った。副次的研究として4つの卵巣がん関連の臨床研究を遂行した。	プロトコール作成には卵巣がん患者の主治医となる婦人科、外来化学療法を担当する腫瘍内科、漢方治療を専門とする漢方内科が参画し、十分に練られたプロトコールができた。それらの過程で各チーム間の目的意識が一貫してきた。また専門のCRCを育成するために、毎年国立がんセンターで行われる臨床試験セミナーに若手医師、看護師を派遣し研修を積ませた。本研究で雇われた若手医師や看護師を交えて東北大学病院内でCRCセミナーが開催され、多くの若手医師・看護師・薬剤師が参加した。従来は入院で行われていた卵巣がん患者の化学療法が多く、本研究が遂行された2年の間に外来化学療法センターを使って外来で施行されるようになったことも成果の一つと考えている。このように東北大学病院では研究実施体制は十分に整ってきたと言える。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 臨床 研究基盤整備 推進研究	19,968,000	卵巣癌	—	—	—
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 18(2006)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画期的創業に寄与する治験・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すなわち人材育成システム・データ管理体制・信頼性保証体制等の整備を通じて、関東圏における臨床研究ネットワークを構築することを目的とした。	クリニックリサーチセンター設置による臨床研究推進環境の整備。人材育成による若手医師のクリニックリサーチの実施体制向上。国際標準対応データ管理システムの導入と運用。研究実施支援部門の拡充とコーディネーター・データマネージャーの育成。人材教育・育成システムの確立、を行った。	質の高い臨床研究、治験を実施する基盤として、クリニックリサーチセンターを設置し、あわせて整備を行ったデータセンター機能、コーディネーティング機能により、国際共同治験を含む幅広い臨床研究、治験の実施を推進する環境の整備を行った。ここでは、臨床研究、治験の取り扱い業務を一元化し、効率的な実施を可能とするデータセンター管理は、人材育成の一環として確保し、基盤整備にありながらその育成を図っている。さらに、迅速な試験実施を可能にするために、症例データベースの構築を目的としたシステム導入を行った。人材育成としては、臨床研究、治験業務全体の仕組み作りに関わる医師、自ら臨床研究、治験を行う医師、リサーチコーディネーター、データ管理者をそれぞれ採用し、教育プログラムとOJTによる育成を図った。また、一連の基盤整備・環境整備の状況を広く社会へ発信するために、シンポジウムを開催した。	本年度の研究により、臨床研究ならびに治験等を一元的に扱う組織としてのクリニックリサーチセンターが設置され、さらにデータセンター機能が整備された。これにより今後は、質の高いデータ管理、モニタリング機能を活用した臨床研究、治験の実施が可能である。この組織を支え、発展させる人材として、医師ならびに産業界での業務経験のあるデータマネージャーを人材育成として確保し、基盤整備にありながらその育成を図っている。さらに、臨床研究3名、CRC4名は、OJTとして、それぞれ臨床研究、治験に従事しながら育成を計画的に行っている。これらの人材は、引き続き本研究事業において育成を図りながら活用の予定である。また、本年度に開発された教育プログラムは、引き続き臨床研究への入門コースとして、より幅広い層への教育に提供される。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 臨床 研究基盤整備 推進研究	88,000,000	—	—	—	
小児臨床 研究実施・支 援・審査体 制整備につ いての研究	平成 18(2006)年 度	中村 秀文 (国立成育 医療セン ター一病院 治験管理 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、我が国の小児臨床試験・治験を中核病院としてリードする体制を整備する。	1)臨床研究教育体制の整備、2)臨床研究、治験の審査・管理体制の整備、3)有害事象報告体制の確立、4)データマネジメント・セントラルモニタリング体制整備、5)生物統計支援体制の整備、6)臨床試験支援体制整備、7)プロジェクトマネジメント体制の確立、8)研究所と病院の連携による「成育医療臨床研究センター」の設立、を各担当研究者を中心に組織をあげて、3年間の研究終了後もその体制の維持を目指す。	新たに成育医療臨床研究センターを設置した。臨床研究に精通した医師、生物統計家、データマネージャー(DM)、CRCを育成するために小グループ・個別の勉強会を継続的に開催し、外部研修・OJTも活用し、人材育成対象者のトレーニングを実施した。臨床試験審査、有害事象報告や監査について、案・修正案を作成し、一部試験的に実施した。院内向け、審査委員向けの講義(3回)も開催した。1相試験実施に向けて、薬物動態試験の実施支援(PK/ルピ件、PPK等2件)も開始した。小児科領域において、現在実施/提案/研究費申請中の臨床試験について、計画書・報告書の作成や進捗管理のアドバイスを行う体制を整備し、一部試験では人材育成対象者もOJTの一環として実施参加した。CRC/OJTの採用が予定より遅れたが、採用の目標立ち、来年度は本格的にDMとCRCのトレーニング・実務臨床試験支援も開始する。審査、有害事象報告、監査については手順を策定し本格的実施を目指す。さらに手順の改善を行う。施設全体へのシステム・ネットワーク・カリキュラムはすでに案を作成しているが、平成19年5月を目処に開始し、教育型のプログラムと連携し小グループ中心のトレーニングから、施設全体と外部へ教育・トレーニングを徐々に拡大する。さらに、研究終了後の体制維持に向けて、組織再編や組織・定員要求等についても協議を進める。	病院と研究所の連携により成育医療臨床研究センターを設置し、上述の体制整備を開始し一定の成果を得た。一部遅れた作業も、キャッチアップする目的が立ち、来年度はさらに本格的な臨床試験支援、体制整備をすすめる。研究終了後の体制維持に向けての作業も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 臨床 研究基盤整備 推進研究	80,000,000	—	—	—	
小児の臨床 研究推進に 必要となる 育成と環境 整備のため の教育プロ グラム作成	平成 18(2006)年 度	中川 雅生 (滋賀医科 大学 医学 部)	小児の臨床研究に精通した医師は極めて少なく、小児の臨床研究を実施する施設や小児に精通した治験コーディネーターの配置など治験環境も十分でない。小児用医薬品開発し遅れを生じる一因となっている。そこで、臨床研究に精通した医師や治験コーディネーターの育成、さらに小児を対象とした臨床研究に必要な器材、例えばインフォームド Consent用のアイテム開発ができる人材育成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。	滋賀医科大学医学部の学生に臨床研究に関する基本的な事項とEBMの大切さ、小児用医薬品開発と承認の遅れの現状について講義し、小児用医薬品開発推進に何が必要かを考察させた。研修医、レジデント及び小児科医には、小児の臨床研究が進まないことが医薬品開発の遅れと適応外使用の多い原因であるとの理解を得るためにセミナーを開催した。小児の臨床研究推進を阻害する因子を明らかにする試みのひとつとして、治験に対する小児科医の意識をアンケート調査した。また、経験豊富な治験コーディネーター2名に滋賀医科大学の小児科学の講義を受講してもらい、小児の発達生理や疾患に関する知識を深めることが小児の臨床研究支援においてどのように有用かを検討した。	小児の医薬品開発促進に向け、医師から「学生や医師に積極的に適応外使用の問題を教えるべき」、「医師自ら治験を含む臨床研究に取り組むべき」という声が多聞かれたこと大きな収穫であった。小児科医へのアンケート回収率は62.5%であった。小児の治験に取り組む医師は少ないこと、今後取り組みたいと考えている医師はそれより多いもの、それでも半数には満たないこと、その背景には小児科医が負担する診療業務の多さ等治験実施体制の不備が示された。今後解決すべき課題として、小児本人および保護者からの同意獲得の困難さがあげられていた。小児科学の講義を受講した治験コーディネーターから、小児の疾患だけでなく保護者の心理について理解を深める意味で効果があり、意義深いという感想が聞かれた。	本邦の医学教育における臨床研究の考え方と今年度視察した米国とは大きな差がある。薬学部や看護学部にも臨床研究を理解し、立案できるようなプログラムがあることも本邦の制度とは大きく異なる。今後の研究を進めにあたり、今年度得られた結果を基礎資料としながら米国の教育プログラムに少しでも近いカリキュラムを作成していくことが必要と考えられた。	厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤 研究分野 臨床 研究基盤整備 推進研究	13,500,000	—	—	—	
認知症の総合的な予 防・治療・介 護の確立に 関する研究	平成 18(2006)年 度	柳澤 信夫 (独立行政 法人労働者 健康福祉機 関関東東災 病院)	認知症の総合的、実効的な対策を確立する。	予防、治療、介護各分野での問題点を集積し、根拠となる文献をレビューし、この作業の後、全研究者が集まり、今後必要とされる認知症研究は必要を、戦略的研究を視野において検討した。	結果課題は以下の13項目に集約された。1.疫学 2.予防 1)危険因子の経年的な追跡研究2)アルツハイマー病(AD)の発症因子3)血管性認知症(VaD)の予防4)生活習慣病と認知症 3.程度認知機能障害と早期診断 1)早期診断の追求2)認知症に移行する群の鑑別 3)初期ADとうつ病の鑑別4.診断 1)VaDの診断2)画像診断の有効性 3)ADの進行速度や精神・行動症状の特性を規定する因子4)認知症の自然経過5.治療 1)レビド小体病の治療法2)非薬物療法の評価3)精神・行動症状の治療法4)せん妄の治療5)ADの新規治療法の開発と治療6)老健施設での短期集中ケアの評価7)一般、ケアスタッフへの治療法に関する情報提供システムの開発6.家族支援 1)家族支援の方法、支援プログラムの開発7.ケアスタッフ 1)ケアの質の評価法2)介護スタッフのストレス調査と対策、在宅療養と地域連携 1)重症度と生活の場の適応性2)在宅患者の地域における情報共有システム3)身体合併症発症時の高齢者での対応システム4)日常生活制限の検討、特設治療のケア1)前頭側頭型認知症2)若年性認知症3)尿便失禁10.ケアその他 ケアの国際比較11.終末期ケア12.スタッフ教育13.医療経済的側面 考察 疫学分野は研究の基礎的データとして重要であるが全国研究が少なく支援が必要。予防分野も全体としての研究が望まれるが方法論上の問題を残しており、予備的な調査が必要。診断分野は早期、超早期診断も含めて国家的なプロジェクトが必要。治療分野は薬物療法に関しては治験との兼ね合いがあり、独立して考える必要がある。非薬物療法は全国レベルでの統一した検討が必要な時期に来ている。介護分野では在宅療法と地域連携の推進のために、重要な項目が多く全国レベルでの検討が急務である。教育(医療、福祉関係者、国民)は今後さらに必要。	認知症の現場で診療にかかわっている研究者が必要と感じている研究課題が明らかとなった。実現可能性が高急を要する課題を中心に予備的研究を開始し、大規模研究に発展させていく必要がある。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策 研究分野 老年 科学総合研究	10,000,000	認知症、アルツハイマー病(AD)	—	—	

<p>老化に伴う認知症に有効な神経保護薬の臨床応用とその評価法の確立</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>丸山 和佳子(国立長寿医療センター老年病研究部)</p>	<p>老化に伴う認知症の進行を抑制するため、経口投与可能で安全性の高い神経保護薬を開発することを目的として研究を行った。マザードラッグであるproprargylamine化合物(PA)はB型モノアミン酸化酵素(MAO)の阻害剤として開発され、その一部 (selegilineおよびrasagiline)は既に欧米でパーキンソン病患者に使用されているため安全性に問題はない。PAは酵素阻害とは独立した神経保護作用をもつことが、多くのin vivo, in vitroの実験で示されているが、その機序は不明であった。本研究課題の目的は1)PAによる神経保護効果を養長類(ニホンザル)で検証し、ヒト治療を計画するために必要な情報(至適投与量、投与方法等)を得る。2)1)PAの治療効果を客観的に評価するためのバイオマーカーを探索する。3)神経保護薬としてのPAのターゲット分子を分子生物学的に解明することである。</p>	<p>1)および2)各群5頭の高成熟オスニホンザルに対し、種々の量のrasagilineの4週間連日筋肉内投与を行った。投与前後のCSF中神経栄養因子量はELISA法にて測定した。3)PAによる神経保護作用の機序を酸化ストレス、神経毒等によるアポトーシス細胞モデルをもちい検証した。</p>	<p>1)および2)0.25 mg/kg/day rasagilineによりニホンザルCSF中の神経栄養因子濃度は最も増加が顕著となり、4週間以上濃度増加は持続した。この結果はPAが神経保護に関わるタンパク質、特に神経栄養因子を脳内で誘導すること、さらにCSF中の分泌性因子(神経栄養因子)の測定により、薬剤の効果が客観的、定量的のみならず迅速に評価できることを示している。2)神経保護活性をもつPAはA型モノアミン酸化酵素(MAO-A)の酵素活性に関わる部位とは異なるsiteに結合することで、細胞死シグナルを調節することが見いだされた。</p>	<p>PAはアルツハイマー病におけるamyloid beta proteinなどの疾患特異的なターゲット分子にはたらくのではなく、細胞の生存シグナルを高めることで神経細胞死を抑制することが示された。PAは老化に伴う認知症を全般的に防御することが期待される。</p>	<p>19,600,000</p>	<p>認知症、アルツハイマー病(AD) 酵素(MAO) 阻害剤</p>
<p>進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>金子 道夫(筑波大学大学院人間総合科学研究科)</p>	<p>(1)臨床試験の推進による治療成績の向上および再発例への新規治療の開発(2)臨床試験登録例からの臨床標本を用いたトランスクリプショナルリサーチ(TR)の推進</p>	<p>進行神経芽腫の臨床試験を全国で可能にすることを目標として日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)が2006年5月に発足した(代表:金子道夫)。現在約100施設が加入し、高リスク群の標準治療臨床試験は、現行のガイドライン治療を当てる。後体センター2カ所、さらに成人医療センター内に神経芽腫登録センターを設けた。データセンターは厚生労働省牧場本小児がんデータセンターが担当する。今後、中間リスク/低リスク群の治療研究につき準備作業が開始されている。神経芽腫予後予測のため実用化した発現解析ミニチップの検証作業が臨床試験とリンクして行う。</p>	<p>1. 複数の臨床試験の開始(1)標準治療の最適化のための有効性・安全性評価試験既に日本全国で幅広く用いられてきた治療法を検証すべく、第IV相臨床試験を開始した。本治療レジメンを、将来の第III相無作為比較試験の標準アームとしての役割を期待する。(2)試験アームに用いる新規治療法は第II相Feasibility研究(化学療法スケジュールを中断し新しい新たな治療方針(遅延局所療法 delayed local therapy)についての臨床試験が開始された。一方で、移植前処置療法をHIMEGに替わって、PAM-Thiotepa を用いる探索的臨床試験プロトコルが完成した。これらの結果が有望であれば将来の第III相無作為比較試験の試験アームとして採用可能である。2. 臨床試験と並行して実施するリスク層別化、新規薬開発などを目的としたTR患者由来標本を集積し、二次利用を促進するため、国立成人センター研究所を中心とした研究基盤を利用し、余剰標本を用いたTR体制を構築した。現在進行中の2つの臨床試験では、治療前と治療後とに得られる手術標本について中央病理診断を開始した。このような方式より、従来困難とされた局所治療の評価をより科学的に可能にすることが出来るとともに、初期治療-続一した前処置による自家造血幹細胞移植の評価を局所治療と分離して評価することが可能となった。</p>	<p>小児がんの研究を通して、日本国民への貢献は言うに及ばず、国際的にも競争力を保持したのが国独自の研究体制が完成したといえる。また将来は成人領域でも希少疾患を対象とする臨床研究が必要になるであろうことを推測すると、われわれの構築した体制は、先駆的なものである。</p>	<p>33,150,000</p>	<p>小児がん</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18(2006)年度</p>	<p>浜井 壮一郎(国立がんセンター中央病院第二領域外科学部脳神経外科)</p>	<p>現在なお治療困難な悪性脳腫瘍、特に悪性神経膠腫に対する標準的治療を確立し、治療成績の向上を図ることを目的とする。</p>	<p>「星細胞腫grade3・4に対する化学放射線治療としてのACNU単独療法とProcarbazine+ ACNU併用療法とのランダム化比較試験(PhaseII/III試験)(JCOG 0305)」というタイトルのプロトコルを作成し、多施設共同試験を行った。対象は、星細胞腫grade3およびgrade 4で、年齢は20歳から69歳、手術または生検により、組織診断確定後、14日以内に登録し、症例の割り付けを行う。A群としては、放射線開始時および36日目にACNU 80mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、60Gyの局所照射を行い、これを8週ごとに同量0ACNUを再発まで、最大12コース投与する。B群としては、放射線治療開始と同時におよび3日目に10日Procarbazine 80mg/m<sup>2</sup>の経口投与を行い、8日および43日目にACNU 80mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。照射後の維持療法時と同様に10日間のprocarbazineの投与を8日目にACNU静脈内注射を行い、これを最大12コース実施する。B群59例について、primary endpointを2か月生存割合、secondary endpointを有害事象発現割合として第III相試験を行い、有効性・安全性を確認後、第III相試験に移行する。5年間で310例の症例登録を予定しており、primary endpointを生存期間、secondary endpointを無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合として比較する。</p>	<p>平成18年8月末までに111例(登録56例)の登録があり、第II相試験の登録が終了した。6か月経過観察期間を経て、本プロトコルの安全性および有効性について検討中である。一方、18年9月に、欧米で有効性が証明されたTemozolomideが国内でも認可され、この薬剤を用いた臨床試験の必要性とも相まって、本試験をこの段階で終了し、新たな試験を開始することを決定した。</p>	<p>本臨床試験は、脳腫瘍で初めてのJCOG studyであり、第II相段階で悪性脳腫瘍に対する国内最大の臨床試験となった。これにより国内での臨床試験を遂行する基盤ができたことになり、今後の脳腫瘍に対する臨床試験を実施する上で、極めて意義深いものと考えられる。</p>	<p>28,500,000</p>	<p>悪性脳腫瘍</p>
<p>HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法ランダム化第II相比較試験</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>安藤 正志(国立がんセンター中央病院第一領域外科学部)</p>	<p>HER2過剰発現乳癌に対するシクロフォスファミド/エピドキシリン/5-フルオロウラシル併用療法(CEF)に引き続く、化学療法/トラスツマブ(Tmab)併用の術前治療において、パクリタキセル週1回投与とドセタキセル3週1回投与のpCR率を比較し、pCR率のより高い治療レジメンを探索する。</p>	<p>対象症例:(a)組織診で浸潤性乳癌と診断された症例、(b)臨床病期II期またはIII期で次のいずれかに該当する症例・乳腺超音波検査にて腫瘍径2cm未満、かつ乳腺超音波にて腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例・乳腺超音波にて腫瘍径2cm以上の症例、(c)HER2過剰発現を認める乳癌、(d)18才以上65才以下の症例、(e)PS 0-2の症例、(f)適切な骨髄、肝、および腎機能を有する症例、(g)心臓出事率が60%以下、(h)本より同意による同意が得られた症例。治療レジメン:術前に以下の2群のいずれかにランダム化割り付けを行う。(1)シクロフォスファミド500 mg/m<sup>2</sup>/エピドキシリン100 mg/m<sup>2</sup>/5-フルオロウラシル500 mg/m<sup>2</sup>併用療法(3週1回) × 4コース→パクリタキセル40 mg/m<sup>2</sup>週1回 × 12コース+ Tmab 8→6 mg/kg/3週1回 × 4コース(2) CEF療法(1)と同じ × 4コース→ドセタキセル75 mg/m<sup>2</sup>3週1回 × 4コース+ Tmab 8→6 mg/kg/3週1回 × 14コースいずれの治療群も術後にTmab 8→6 mg/kg/3週1回 × 14コース療法を行う。予定症例数:110例で、症例集積期間2年、観測期間1年、総試験期間3年。多施設共同試験(6施設が参加)、医師主導型試験の形式で実施。</p>	<p>本研究の実施に関して、実施医療機関8施設、治験調整事務局、治験薬提供者、データマネージメント業者、モニタリング業務、監査業務、効果・安全性評価委員会、病理診断/パネルを組織した。さらに、臨床試験の実施に必要な文書の作成(治験実施計画書等)、治験に関する業務の契約の締結などを行った。平成19年9月12日 医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出し、平成19年3月27日より登録受付を開始した。</p>	<p>今回、医師主導型試験の実施を目指した体制を組織することが可能であった。今後、本治験の実施を通じて、国内における医師主導型試験の普及を目指したい。</p>	<p>20,000,000</p>	<p>腫瘍</p>
<p>新しい無侵襲的網膜機能計測法の開発および臨床応用</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>角田 和繁(独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター)</p>	<p>本研究は、ヒト網膜の神経活動を、非侵襲的かつ簡便に可視化する画像診断システムを開発、臨床応用することを目的に置く</p>	<p>網膜内因性信号測定法の研究計画は大きく分けて次の3つの段階から構成された。すなわち、①測定装置本体、周辺機器およびデータ解析ソフトウェアの開発、②実験動物および正常ヒト眼底を用いた網膜内因性信号の基礎データの収集、③患者を対象とした臨床治療である。また、これらとは並列して、内因性信号計測法の原理および適応疾患を実際の疾患の立場から考察する目的で、成人医療センターおよび杏林アイセンターにおいて黄斑部網膜疾患の各種治療における黄斑部機能の詳細な検討を行った。さらに、慶應義塾大学において、視神経および網膜疾患の経角膜電気治療による視機能の影響を検討した。</p>	<p>主任研究者の角田は、錐体視細胞および桿体視細胞の密度分布に一致した神経活動のトポグラフィを動物眼で記録することに世界で初めて成功した。また、その後の詳細な研究により、内因性信号の関与がERGの暗期暗反応と同様に強く、極めて高感度の検査法であることも明らかになった。さらに、視神経乳頭における内因性信号が、光刺激による血流量変化を忠実に反映していることが明らかになった。すなわち、本法は網膜内層の神経活動にもなる血流量変化とも相関していることが分り、これにより線内障、虚血性視神経症など、神経節細胞の異常を検出する検査法としての可能性も示された。</p>	<p>社会の高齢化に伴い黄斑部を脅かす疾患の罹患患者数が増加傾向にあるなか、黄斑部網膜の機能評価についてはその重要性がますます高まり、各国で激しい開発競争が行われている。本研究においては、新しい黄斑部機能の客観的評価法として、我々の開発する内因性信号計測法がとくに非常に優れた感度および安定性を持ち、臨床応用に向けた大きな可能性を持つものであることが示された。視細胞の機能評価だけでなく、視神経機能計測・視色素変化計測等、様々な客観的機能計測のオプションが可能であることが示され、本研究の臨床応用における対象疾患が広がった。臨床現場に適用するには至っていないものの、一連の研究により内因性信号計測法の実用化への可能性は飛躍的に増大し、国民の健康福祉において更なる貢献が見込まれると考えられた。</p>	<p>17,100,000</p>	<p>虚血性視神経症</p>

<p>HIV感染症の治療開発に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>滝口 雅文 (熊本大学エイズ学センター)</p>	<p>注1: 耐性ウイルスに対応できる新規薬剤の研究開発。注2: HIV-1特異的免疫を用いた新しい治療法の研究開発。これら両者からエイズの治療に貢献できる研究を行う。</p>	<p>注1・新たに開発したプロテアーゼ阻害剤TMC114 (Darunavir-DRV) の作用機序の解明。TAK-220及びTAK-652の耐性株を分離し、遺伝子解析により変異部位を見つけ、結合に及ぼす影響を解明。4 エネルギー基を有する新規逆転写酵素阻害剤の既存の耐性株に対する効果を探る。この薬剤に対する耐性株を複製注2・HIV-1増殖抑制剤を調べる。強いHIV-1増殖抑制能を有したCTLに対する逆選ウイルスの誘導を調べる。HIV-1感染患者における樹状細胞を用いた特異的CTLの誘導を調べる。強い中和能を有した中和モノクローナル抗体を作製</p>	<p>結果) 注1: 新規のプロテアーゼ阻害剤TMC114 (DRV) は、臨床試験Phase IIIを経て2006年6月に米国FDAに新薬として認可された。このDRVは、Proteaseのdimerizationを阻害することが明らかになった。投入阻害剤に関しては、低分子のDRV阻害剤のTAK-220及びTAK-652の耐性株を分離した。既存の耐性HIVに効果を示す4 エネルギー基を有する新規逆転写酵素阻害剤の開発を行った。注2: 細胞性免疫を用いた治療法の開発の研究では、強いHIV-1増殖抑制能を有した種類のCTLの存在を明らかにし、これらのCTLが長期未発症者で存在することを明らかにした。一方、一卵性双生児であるHIV-1患者に発病した悪性リンパ腫の治療で、特異的CTLの誘導の治療を行い、特異的CTLが体内で誘導されることを確認した。抗体を用いた治療法の研究開発では、HIV-1 subtype B の約半数を中和するIrga120抗体(トモ抗体)であるKD247を樹立した。考察) 注1の耐性ウイルスに対する新規薬剤の開発では、新規のプロテアーゼ阻害剤TMC114は、プロテアーゼの二量体の阻害する事が明らかになり、新たな機序による新規開発が今後期待される。注2ではHIV-1の増殖抑制能が強いCTLの同定が順調に進んだ。これらのCTLによる治療法の可能性が開けてきた。</p>	<p>注1ではDRVの製品化に成功し、注2では20年以上HIV-1の増殖の抑制をしているCTLの存在を明らかにした。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎対策研究</p>	<p>65,000,000</p>	<p>HIV感染症</p>	<p>プロテアーゼ阻害剤 TMC114 (Darunavir-DRV)</p>
<p>C型肝炎新規治療開発に資するプロテオーム解析を用いた治療標的分子の検索とヒト肝細胞キメラマウスHCV感染モデルを用いた実証系の開発に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>茶山 一彰 (広島大学病院消化器内科)</p>	<p>O型肝炎ウイルスや培養が困難であり、有効な細胞培養系あるいは小動物モデルの開発が望まれている。また、ウイルス変異と薬剤耐性カニズムの解明のためには、リバーシジェネティクス系の開発が必要である。これらのモデルを用いて治療効果と安全性に関連する宿主側の分子を網羅的に解析する系の開発により、O型肝炎ウイルスのIFN抵抗性メカニズムの解明および新規治療法の開発が可能になるとと思われる。</p>	<p>ヒト肝細胞キメラマウスにC型肝炎ウイルスgenotype 1aおよび2aを感染させた。Genotype 1aは、pCV-H1770よりin vitro transcription法にてHCV RNAを合成し、マウス肝臓内に直接注入した。Genotype 2aは、puF11よりRNAを合成し、Huh7細胞にtransfectionし、3日後の培養上清をマウスに静脈内投与した。これらの感染マウスに1000単位/g/日のIFN-αを週間連日投与した。また、非感染マウスまたは感染マウスに7000単位/g/日のIFN-αを単回投与後、マウス肝臓より採取したヒト肝細胞を用いて、cDNAライブラリーを作製し、遺伝子発現プロファイルの变化をマイクロアレイ法にて解析した。</p>	<p>HCV RNAを投与したすべてのマウスにおいて、投与2週後、血中HCV RNAは陽性となり、リバーシジェネティクス法によりgenotype 1aおよび2aのHCV感染マウスが作製された。感染マウスにIFN-αを投与したところ、genotype 1a感染マウスでは、血中HCV RNAは投与2週間後0.1 logの低下であったが、genotype 2a感染マウスではすべて感度以下に低下した。これらの結果より、genotype 1aはZn<sup>2+</sup>に比べ、IFN抵抗性であるO型肝炎ウイルスの複製に重要な役割を有していることが示唆された。IFN投与後は非感染マウスに比べ95%の遺伝子の発現が増加または低下していた。これらの遺伝子発現の変化がIFNの治療効果と関連するものであれば、これらの遺伝子を阻害または過剰発現させることによりC型肝炎患者に対するIFN治療効果を増強させる、さらには新薬の開発へと発展され得る可能性がある。</p>	<p>作製したHCV感染マウスを用いてウイルスとIFNの感受性の検討が可能であった。またインターフェロンによる肝臓内の遺伝子発現変化をマイクロアレイ法にて検討できた。各担当独自の基礎技術に立脚する研究により、肝炎ウイルスに対する創薬への基盤の整備が促進された。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究</p>	<p>60,000,000</p>	<p>O型肝炎</p>	<p>—</p>
<p>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</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>鈴木 哲朗 (国立感染症研究所)</p>	<p>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の生活環及び病毒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。</p>	<p>培養細胞を使った解析には、HCVレプリコン細胞、感染性粒子産生細胞などを用いた。動物実験モデルには、ヒト肝細胞キメラマウス、タマン、マーマセツを用いた。</p>	<p>1) HCVの粒子形成過程に細胞の脂質ラフト構造が関与すること、ウイルス粒子に含まれるコレステロール、スフィンゴ脂質が粒子構造の安定化、感染性を保つ役割を担うことを見出した。2) 自己蛋白質の細胞膜上トポロジー、コアE1-自己相互作用等の様式を明らかにした。3) 感染性ウイルス生産には細胞内油滴が重要であることを見出した。4) HCV RNA複製を調節する分子シャペロンCCTの作用機序を解析した。5) DDX3とコア蛋白と相互作用、コア蛋白がミトコンドリア蛋白の発現に影響を与えていることを示した。6) NS5AとSlykが金糸針座活性を阻害することを明らかにした。7) ヒト肝細胞株、胆管上皮細胞株、肝実細胞株のHCV感受性を解析した。8) HCV RNA複製システムを改良し、無血清培養によるHCV複製細胞の長期培養法を確立し、可視化遺伝子を利用して生細胞によるHCV RNA複製を定量化できるシステムを開発した。9) HCV pre-HSV1トランスジェニックマウスを作出し、その肝臓細胞がGOV濃度依存的に細胞死が誘導されることを示した。10) GBV-Bサブゲートモデルにおいて、ウイルス複製を抑制する効果を持つ新規薬剤のスクリーニングをおこなった。11) HCV慢性感染、肝炎治療薬の候補として、シクロフィリン誘導体、糖鎖修飾阻害剤等を見出した。</p>	<p>HCV生活環の分子機構については、特に粒子形成機構の解析に大きな進展が見られた。脂質ラフト阻害剤、コアE1相互作用に重要なペプチド配列と類似した構造を有する化合物が、新たな治療薬の開発につながる可能性が期待される。HCV病毒性発現に関わる宿主側の同定とその影響について広範に解析した。副作用の少ないシクロフィリン誘導体がHCVの治療薬となる可能性が示され、また感染増殖細胞系を基盤とした薬剤探索から、新たな抗HCV化合物が見出された。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 肝炎等克服緊急対策研究</p>	<p>150,000,000</p>	<p>O型肝炎</p>	<p>糖鎖、糖鎖修飾阻害剤等</p>
<p>アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテーラーメイド治療法の確立に関する研究</p>	<p>平成18(2006)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になっている。従ってこれらに対する適格な対策の確立が急務である。本研究の目的は、①アレルギー疾患の病因・病態および治療反応性予測因子を系統的に抽出できる遺伝子診断キット及びDNAチップ(アレイ)を中心とする診断システムを開発すること。②このためには病因・病態・薬剤反応性解析の蓄積が重要である。③その診断をもとにして各病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を確立すること。④このためには新たな創薬も必要である。</p>	<p>主に咽々の気管支喘息患者の発症病態、病態、成立機序の咽々の部位に対するアレルギー検査、気管支喘息のテーラーメイド治療法の確立のためのEBMを検討した。</p>	<p>本年度の研究結果から、次の点が確認できた。(1)アレルギーの病因・病態の系統的解析にもとついてアレルギー(アトピー)を遺伝子学的に分類し、これに基づいて遺伝子検出キットをインベーターアッセイ法を用いて、確立できた。(2)遺伝子発現変化を系統的に抽出するためのDNAチップ(アレイ)の開発が進められた。(3)抗アレルギー薬、抗喘息薬について吸入ステロイド薬、テオフィリン製剤、ロコフェニール受容体拮抗薬、Th2サイトカイン抑制剤について、治療反応予測因子、中予測因子について検討し、预期的成果が得られた。食物アレルギーについても検討した。(4)気管支喘息のテーラーメイド治療法のための手引きを作成した。(5)テーラーメイ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。</p>	<p>気管支喘息のテーラーメイド治療法のための手引きを作成した。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 免疫アレルギー疾患予防・治療研究</p>	<p>29,000,000</p>	<p>アトピー性皮膚炎</p>	<p>ロイコトリエン受容体、テオフィリン製剤</p>
<p>関節リウマチ上肢人工関節置換に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>三浪 明男 (北海道大学大学院医学系研究科高次診断治療学専攻機能再生医学講座)</p>	<p>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向上に多大な福音をもたらしている。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あつても安定しおらず、上肢関節の人工関節置換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。</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長さを変えた場合の応力分布を有限要素法にて検索すると同時に、腕関節に人工肩関節を挿入し、可動域測定を行った。2. 肘関節: 上腕骨遠位部および尺骨近位部の髓腔径を測定し、プロトタイプの人工肘関節を作成し、in vivoでのCTを用いた動態解析法により実際に挿入した場合の可動域を測定した。3. 手関節: 既に作成した人工手関節を腕部に挿入し可動域測定および屈伸、伸筋腱に重畳を掛けて適合性についてX線学的に検討した。また、破砕試験、耐久試験を行った。</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、将来的なゆり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: 新しく作成したプロトタイプの人工肘関節は、上腕骨、尺骨の骨髄腔の占拠率も大幅に向上した。また、可動域も良好であった。3. 手関節: 新たに作成したプロトタイプの人工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。</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きプロトタイプを作成し、腕部に挿入し、可動域計測、破砕試験、耐久試験を行う予定である。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、多施設での治験を予定している。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図る目的での基礎</p>	<p>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</p>	<p>12,000,000</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p>プリオン病の定期的治療法に関する臨床研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>堂浦 克英 (東北大学大学院医学系研究科)</p>	<p>本邦では多数の後天性プリオン病が発生しており、実効性のある予防治療法が至急に求められている。本研究は、主任研究者が開発したペントサボリサルフェート(PPS)脳室内持続投与療法をプリオン病患者に実施して効果と安全性について検証を行うことと、同療法に代わる末梢投与可能な治療法の開発と次世代型の定期的治療法の糸口を見つけることが目的である。</p>	<p>臨床研究: 倫理面に十分配慮してプリオン病患者にPPS療法を実施し、経過を観察して効果と安全性を調べた。海外実施例についても効果と安全性を調査した。病勢診断・治療評価の手段として脳内プリオンアミロイド画像検査を患者で実施し、有用性と安全性を検証した。基礎研究: 治療候補化合物について疾患モデル動物において治療予防効果を検討した。RNA干渉による遺伝子スクリーニングを実施し、治療開発の新ターゲットを探索した。プリオン蛋白の構造的高次構造部位を標的とした化合物のインシンスクリーニングを実施した。</p>	<p>新たな3例を加えた合計9例の患者でPPS療法の効果と安全性を検証した結果、悪化進行例では無効であること、長期投与例で髄膜下水腫を高率に合併することを明らかにした。また、海外の16例を解析して若年発症例で生命予後改善効果があることを明らかにした。新たな病勢診断・治療評価手段として脳内プリオンアミロイド画像検査を2例の患者で実施し、有用性を明らかにした。基礎研究においては、経口投与で効果のある化合物について治療効果より一層高まる手掛りを得た。皮下投与で治療予防効果のある化合物については、末梢疾患に対して優れた効果があることを明らかにした。プリオン構造候補化合物についても、発症遅延効果があることを明らかにした。構造が不明なままに過ぎない機能的創薬の手法により、治療効果のあるリード化合物を発見した。さらに、新たな治療法の標的として受容体間蛋白質を同定した。プリオン蛋白構造変換に関わるシャペロン分子を同定し、糖鎖多量体のプリオン蛋白上の作用部位としてN末端ドメインを同定した。また、薬物脳移行性を簡便に評価できる検定キットを開発した。</p>	<p>実効性のある治療予防法が求められていることを背景に、PPS療法をプリオン病患者に実施し、その有効性と限界および副作用を明らかにした。また、末梢投与できる次世代型治療法の開発と基礎研究の視点から定期的治療法に結びつける方策の開発研究を行い、複数の実用化が可能な成果を得た。</p>	<p>厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 この健康科学研究</p>	<p>22,000,000</p>	<p>後天性プリオン病</p>	<p>—</p>



<p>遺伝子アレイによる多発性硬化症再発予測法樹立に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>佐藤 肇一(明治薬科大学薬学部生命創薬科学科バイオインフォマティクス)</p>	<p>多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は自己抗原反応性T細胞により惹起される時間的・空間的再発を特徴とする中枢神経炎症性脱髄疾患である。回復期には髄鞘再生を認めるが、再発を反覆し炎症が高度で遷延化することにより髄鞘再生不全、軸索傷害・神経線性を来して不可逆的な機能障害を来す。も事前に再発を予測出来れば早期治療開始が可能になる。しかしながら現在までMS再発予測法は確立されていない。MSの寛解期と再発期では末梢血T細胞遺伝子発現パターンに顕著な差異を認めると考えられる。遺伝子アレイ解析はスライドガラス上に数千・万の遺伝子を固定したチップを用いる網羅的遺伝子発現解析で、臨床所見や画像のみでは鑑別困難な疾患の補助診断のツール、腫瘍悪性化や予後の予測、薬物応答や副作用の予測など幅広い臨床応用が可能で、ポストゲノム創薬において必須の研究手法となっている。本研究では遺伝子アレイを用いて、MS患者の末梢血T細胞遺伝子発現プロファイルを経時的に解析し、再発期特異的遺伝子(release-specific genes; RSG)発現パターンを固定することを目的とする。</p>	<p>再発寛解型MS患者(n=6)で、急性増悪期(at the peak of acute relapse)と完全寛解期(in complete remission)に末梢血CD3+ T細胞のRNAを精製、遺伝子アレイを用いて遺伝子発現プロファイルと比較解析し、RSG遺伝子群を特定した。さらにバイオインフォマティクスの新しいデータマイニングツールである生物情報統合プラットフォームKeyMinet(医薬分子設計研究所IMMD)を用いて、RSG遺伝子群に関して分子ネットワークを解析した。</p>	<p>MS患者の再発期と寛解期の末梢血T細胞の遺伝子アレイ解析により、NF-κBを介する遺伝子発現制御系に直接に関連し再発予測バイオマーカーになり得る43 RSGを特定した。NF-κBは多発性炎症性サイトカインの発現をコントロールする中心的転写因子である。従ってNF-κB制御正常化因子はMS再発治療・予防薬の創薬ターゲットとなり得る。</p>	<p>11,000,000</p>	<p>多発性硬化症</p>
<p>統合失調症の生物学的病態解明と予防・治療法の開発</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>功刀 浩(国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第3部)</p>	<p>統合失調症の病態を生物学的に解明し、生物学的診断法・予防法・根本的治療法を開発することを目的とする。</p>	<p>1) Dysbindin欠損マウスは不安行動の増強を示す。BDNFのリスクアレルを持つ者は血中BDNF濃度が低いことが明らかになった。BDNFについては遺伝子多型と血中濃度との関連について検討すると共に、ストレスホルモンとの相互作用に注目して細胞生物学的機能解析を行った。2) 5方SNPsを用いたドレグム全領域をカバーする網羅的遺伝子関連解析や候補遺伝子研究、患者末梢血Bリンパ球株化細胞の網羅的遺伝子発現解析を行い、未知の感受性遺伝子について関与する遺伝子を探査した。3) 環境要因のメカニズムについて解明するために、周産期障害モデル動物(ラット)の脳内分子病態と行動解析を行った。また、抗精神病薬(ハロペリドール)投与によるラット前頭野の遺伝子発現変化についてマイクロアレイで解析した。</p>	<p>研究1年目であるが、ゲノムワイド関連解析や網羅的遺伝子発現解析などにより、病態に関与する分子の絞り込みが順調に進んでおり、今後の分子病態解明のための貴重な基盤的データとなる。Dysbindin欠損マウスや周産期障害モデルなどの動物モデルにより発病メカニズムの解明につながる知見が得られており、Erbb1阻害剤などの創薬シーズも見出された。</p>	<p>34,616,000</p>	<p>統合失調症</p>
<p>プリオン複製機構の解明とプリオン病の治療法開発に関する研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>金子 清俊(東京医科大学 神経生理学講座)</p>	<p>1.アンフォルジンによるプリオン病高感度診断法の開発(八谷)昆虫細胞によるバキュロウイルス発現システムを用い発現系のベクター構築を行った。次に、構築したベクターを用い少量の昆虫由来S9細胞にてアンフォルジン精製条件を検討し精製系を確立した。2.NMRによるプリオン蛋白質構造解析を通じたプリオン複製機構の解明と創薬スクリーニングシステムの確立(桑田)縮短化した分子動力学法を用い、プリオンの正常型から異常型への立体構造変換過程を、所与シミュレーションで、またこの構造変換を阻する物質を発見する際、どこをターゲットとすればよいかを考察した。3.RNA interference (RNAi)を用いた変異型プリオン遺伝子特異的ノックダウン(北條)ホタル・リンフェラーゼ、ウミシタケ・リンフェラーゼ遺伝子をそれぞれコードした発現プラスミドを利用してレポーターアレルを構築し、テストしたsiRNAの変異型アレルに対するノックダウン効果と正常型アレルに対する影響を評価した。</p>	<p>当該期間における研究成果は、以下の4点に集約される。1.アンフォルジンによるBSEプリオンを含む異常凝集蛋白質の抗原抗体反応による検出感度を大幅に改善する手法を確立した。また、ヒトにも同様活性が存在することを明らかにした。2.アンフォルジンの極めて高度の解糖性・活性に対する高活性阻害機構を付加し結果によって、プリオン病を含む、いわゆる蛋白質異常凝集病の治療法への可能性が示唆された。3.プリオン分子のダイナミクス情報に基づき、in silicoでの創薬スクリーニングのシステムを確立し、プリオン蛋白質の構造変換を阻止する化合物を開発した。4.家族性プリオン病の発症予防に著目し、正常アレルは抑制せずに変異アレルのみを抑制するアレル特異的RNAi手法を確立した。</p>	<p>高感度診断法に関しては、PrPSc特異抗体等の同定など抗体発現に着目する他の研究グループとは一線を画し、我々は凝集蛋白質の抗原提示能を飛躍的に改善する手法を開発した。根本治療法の開発に関しては、複合治療への準備として、治療化合物(桑田)、アンフォルジン(八谷)、RNAi(北條)等の単独での有効性を検討した。</p>	<p>24,000,000</p>	<p>ヒトプリオン病</p>
<p>特異性造血障害に関する調査研究</p>	<p>平成18(2006)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>1.再生不良性貧血(1)日本臨床血液学会と連携して疾患登録システムを確立し、登録を開始した。(2)共通疫学抑制療法プロトコルによる臨床試験を開始した。(3)約3割にモエシンに対する自己抗体が検出された。(4)慢性赤芽球病についてはアンケート調査により185例の登録を得た。特異性赤芽球病62例、胸腺腫関連赤芽球病41例の解析を行った。2.溶血性貧血:自己免疫性溶血性貧血の全国調査を継続した。発作性夜間ヘモグロビン尿症については、日米共同研究の推進と新規治療薬の国際臨床試験の準備を進めた。3.不応性貧血:(1)前方向的症例登録、追跡調査研究を開始した。再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の鑑別のための形態学的診断基準(案)とアトラス原案の作成を行い、これに基づいたセントラルレビューを実施した。(2)5α-を有する骨髄異形成症候群患者の全国集計を行い、年間推定発症患者数は10名前後であることを明らかにした。(3)小児科領域では、登録小児例の症例評価のまとめと経過予後の精査を実施し、小児MDSの多くの特徴が明らかになった。(4)日本造血細胞移植学会のデータベースを利用した高齢者MDSに対する同種造血幹細胞移植407例の移植成績を解析し、骨髄非破壊的移植の実態と移植成績を明らかにした。移植前臓器障害(co-morbidity)に関するアンケート調査の結果、それが移植成績と相関することを確認した。(5)骨髄移植におけるスフィンゴシン代謝産物の発現を解析した。4.骨髄線維症:2006年度までの年間に316例の新規患者登録を得た。重白化ホルモンが投与された39例中17例で、貧血の改善が確認された。Jak2の遺伝子変異を46%に認め、5.その他、輸血後鉄過剰症の nationwide 調査を実施し、292例のデータを解析した。特異性造血障害調査研究30周年記念国際シンポジウムを開催した。</p>	<p>特異性造血障害に関する調査研究が、広範囲に計画、実施され、着実に成果が出てきている。</p>	<p>50,000,000</p>	<p>再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血、骨髄線維症</p>
<p>自己免疫疾患に関する調査研究</p>	<p>平成18(2006)年度</p>	<p>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)</p>	<p>当研究事業の対象とする疾病は、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)、成人病性ステルroid病であり、これら自己免疫疾患、特にSLEの遺伝要因の研究、T細胞、樹状細胞などの免疫担当細胞の研究、自己抗体などの液性因子の研究、疾患活動性に関する研究、新しい治療法に関する研究を行った。</p>	<p>以下、主な研究結果を示す。1 BXSbマウスのループ腎炎は、IL-4低産生性のIL-4受容体α鎖遺伝子多型と相関することを見いだした。2 SLEモデルマウスにおける腎炎と強い関連があるマクロファージについて、脾臓のマクロファージを中心とした貪食細胞が、マクロファージ抗原提示していることを突き止め、これをCD11c/マクロファージマーカーにより除去することで腎炎が抑制されることを示した。3 SLEで高頻度に見られる抗リノ脂質抗体産生経路の責任自己抗体に関して、モノクローナル抗体(231D)がCD11c/マクロファージによるCD11c/マクロファージ生成を増強するだけでなく、対応抗原であるプロトンポンプを介して直接マクロファージ細胞に結合し、血球傾向を誘導している可能性を示した。4 B細胞の表面抗原であるCD20に対するモノクローナル抗体をSLEの治療に用いる試みを推進した。5 抗IL-6受容体抗体を用い、SLEに対して探索的治療を行い、発現量の変化する遺伝子群をDNAチップで解析した結果、インターフェロンとTGFβのシグナルの増強とTNFのシグナルの抑制がSLEの病態形成に関与していることが示唆された。</p>	<p>平成18年度は、新しい研究体制での2年目であり、多くの分担研究者が独自の研究を展開した。また、本年度から、研究組織を挙げて、SLEを中心としたゲノム解析でのDNAの収集を開始した。さらに、SLEの治療を標準化する必要がある。共通の作業班を組織することの必要性が議論された。平成19年度には個別の研究を推進するだけでなく、このような共通の課題を推進する必要があると考える。</p>	<p>40,000,000</p>	<p>多発性筋炎</p>

運動失調症に関する調査研究	平成18(2006)年度	西澤 正哉 (新潟大学 脳研究所神経内科)	運動失調を主症状とする脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、および副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム病を対象として、わが国における実態と病態を解明し、病態機序に基づいた新たな治療法を確立して、これらの疾患を克服する。	今年度は次の4つの研究プロジェクトを設定した。班員はいずれかのプロジェクトチームに所属して研究を推進した。1)脊髄小脳変性症SCDの自然歴研究2)病態の進行抑制治療に関する臨床研究と基礎研究3)大規模ゲノム解析による多系統萎縮症MSA、遺伝子未決定SCD、家族性性性対麻痺の病態解明FSPの研究4)副腎白質ジストロフィーALDの臨床研究とペルオキシソーム病の病態解明	1)臨床調査個人票を、SCDの前向き自然歴研究のデータベースとして活用するための問題点を検証した。わが国で頻度が高いMachado-Joseph病と脊髄小脳失調症の型について臨床票を作成し、症例の登録を開始した。2)ポリグルタミン鎖の複製抑制作用をもつ物質を探索し、培養細胞系を用いてその効果を検証する治療前研究を行い、熱ショック蛋白やオートファジー系の制御をSCD治療に応用するための基礎研究を行った。臨床試験の実施に向けて、治療効果判定に有用な代理マーカーを探索した。小脳失調に対するリベリテーションの方法論を確立するための臨床研究を開始した。3)大規模ゲノム解析によるMSA・FSPの病態解明を目的としたプロジェクト研究を実施し、集積された症例を解析した。purotrophin-1の変異とcontactinの変異を伴う一群について、これらの変異が責任変異か否かを検証している。4)小脳大規模ALDIにおいて造血幹細胞移植治療HSCTが速やかに施行できる体制の整備、より生着率の高いHSCTの方法論を検討した。他のペルオキシソーム病診断システムを構築した。	多彩な疾患群から構成される運動失調症の病態は徐々に解明されつつあり、残された課題は病態の進行阻止による新たな治療法の開発とその臨床応用である。臨床試験の実施は非常に困難であるが、病態の進行阻止治療を目標として研究を継続した。	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 50,000,000 運動失調症、ペルオキシソーム病 — —
進行性腎障害に関する調査研究	平成18(2006)年度	富野 康巳 (順天堂大学医学部腎臓内科)	進行性腎障害のなかで患者数の多いM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。	IgA腎症分科会:①アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の腎保護作用に関する多施設共同研究、②腎臓病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。難治性ネフローゼ症候群分科会:プレドニゾン(PSL)とシクロスポリン(CyA)およびPSLとミソリピン(MZP)併用療法による多施設共同研究を行う。多発性発疹(ADPKD)分科会:ADPKDに対するイコサペント酸(EPA)の腎不全進行抑制効果を検討する。疫学調査班:1995年の全国調査で把握されたIgA腎症患者について予後調査を行う。遺伝子操作動物による進行性腎障害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。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。	IgA腎症分科会:①尿蛋白減少作用については、ARB群がACE阻害薬群に比し、効果が高い可能性が示された。②糸球体の急性病変と慢性病変を付記した腎組織学的重症度分類(案)を作成した。③登録患者数を増やし、調査をすすめている。急速進行性糸球体腎炎分科会:治療開始時腎機能は年々改善し、早期発見・早期治療がなされていることが明らかになり、死亡率の改善が示された。難治性ネフローゼ症候群分科会:PSLとCyAおよびPSLとMZP併用療法に関して、観察期間が終了した症例の大部分で治療効果がみられた。多発性発疹分科会:腎容積の増加抑制効果と腎機能保護作用は、ともに認められなかった。疫学調査班:10年生存率は約85%で、10年前の本研究班からの報告と比べてあった。遺伝子操作動物による進行性腎障害モデル開発に関する研究班:Cre-LoxPシステムを用いたトランスジェニックマウスを構築した。難病特別研究班:Lupus腎炎を示すSLEモデルにおいてFcgγ2b遺伝子の発現制御の異常が自己寛容の破綻に重要な役割を果たしていることが示された。	各疾患の多施設共同臨床試験について、十分なエビデンスの確立に向け、十分な症例数を獲得するため、全国の医療機関に積極的な参加を呼びかけた。	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 29,900,000 IgA腎症、難治性ネフローゼ症候群 アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB) アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)
炎症性腸疾患の発症に関する臨床研究	平成18(2006)年度	岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)	本研究班は、難治性炎症性腸疾患に対しこれまでと異なる発症による病態遷延機構の解析を行い、それに基づく画期的治療法の開発とその臨床応用を目標とした。	1)では動物腸炎モデルに対する遺伝子組み換え型ヒト肝細胞増殖因子(HGF)の局所投与により、十分な腸炎発症阻止効果のあることから、臨床応用に向けて、「潰瘍性大腸炎に対する組換えヒトHGFのII相試験」のプロトコル委員会が組織された。ヒト腸管上皮でHath1は幹細胞に促進的であること、Hath1蛋白発現を増強するGSK-3β阻害剤が幹細胞の誘導が粘膜上皮再生につながることを示唆した。骨髄や脾臓幹細胞に比較して安全かつ大量に採取可能な皮下脂肪組織由来幹細胞による粘膜再生法の可能性も明らかになった。2)では、基礎研究レベルで、遅期胚型遺伝子のプロモーターのクロマチン構造変化に関わる自然免疫制御分子としてのIkbzetaを向上腸炎発症に関わることを明らかにした。α-デフアンシンであるHDSペプチドレドックの制御を目指したチオドキシゲン投与などの自然免疫系の制御による炎症性腸疾患の治療法開発の可能性も示した。3)では、ヒト制御性T細胞を無菌的に大量に分離し、変型白血球除去療法が開発が進められた。4)では、高分子バイオマテリアルを用いたステロイド封入マイクロカプセルによる難治性潰瘍性大腸炎患者の臨床研究登録が開始され、またリポ化ステロイドを用いたドラッグデリバリーシステムによる多施設共同による無作為化並行群間試験も準備されている。5)では、cAMP増加剤による新規治療としての可能性を示した。	本研究プロジェクト開始後、社会的インパクトの高い論文発表が可能であったのみならず、臨床応用の点でも5件のプロジェクトが分担研究者の施設で臨床試験としてすでに承認あるいは承認間近となるなど、十分な成果が挙げられつつある。これら成果は、基礎研究の先進性を確保しつつ、かつ既存の炎症性腸疾患治療を凌駕し患者QOLの改善にも有効な画期的治療法開発を可能にすることが予想され、国際的にも詳細に調査可能な研究であると考えられる。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究 50,000,000 炎症性腸疾患 GSK-3β阻害剤	
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ナステロイド療法ならびにN/Aセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究	平成18(2006)年度	工藤 翔二 (日本医科大学第四内科)	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。本研究では、有効性が期待される4薬剤(N/Aセチルシステイン(NAC)、サイクロスポリン(CyA)とサイクロフォスファミド(CPA)との比較試験、ビルフェニドンのIPFに対する有効性・安全性を多施設共同研究で評価することを目的とする。わが国初の医師主導の多施設共同試験であり、製薬企業の臨床試験意図につながるエビデンスの確立を目指し、IPF生存率の改善を期待し、国民医療の改善・向上に貢献する。	前研究事業を継承し、CyA vs CPA療法ならびにNAC吸入療法の患者登録を推進し、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、試験薬品の購入、品質管理、配達は事務局から専任で実施する。医師主導の適応外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応した。治験に準ずる精度の高い臨床試験として完結可能な実施計画を構築した。ヘルシンキ宣言に基づき治療試験受取に基づき、安全かつ確実に臨床試験を遂行するため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。急性増悪に対するPMX吸着療法の導入、検討を行った。	CyA vs CPA療法およびNAC吸入療法の患者登録を推進し、2月末段階で、それぞれ59例、96例の登録があった。年齢、性別、喫煙歴、NFVQ、プレドニゾン換算量を割り付け因子とした。重篤な有害事象報告はIPFの自然経過の範囲内に留まっている。250症例を目標としたビルフェニドンの治験(治験と塩野義製薬の共同推進)は11月で完了し、解析中である。医薬品の適応拡大を目標とした前2者の医師主導臨床試験は、推進のためCRG、CRGの関与が必須と考えられ、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課題である。PMX吸着療法の導入により、致死性症例の生存改善が認められた。	IPFを対象とするCYA療法及びNAC吸入療法の患者登録を推進した。Pirfenidone臨床試験(250例)が完了した。医師主導の多施設臨床試験を実施するにあたり、web登録システムを構築した。人的資源導入の推進、薬剤の流通、保管等整備の充実など、課題が残されている。	厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患克服研究 40,000,000 特異性肺線維症 — —

課題名	期間	代表者	キーワード	研究分野	研究種目	研究機関	総配分額	研究概要	応応症	標的	成分
真菌フェノームプロジェクト第3回カンジダの病原因子改訂に向けた研究	2009年度～2010年度	如花 博治 千葉大学・真菌医学研究センター・准教授 (30333488)	ゲノム創薬 分子標的 日和見感染 深在性真菌症 病原性メカニズム	感染症	特定領域研究	千葉大学	12,200,000	カンジダ・アルビカンズ(Candida albicans)、カンジダ・グラブラータ(C. glabrata)などは、体内に常在する唯一の真菌であり、また重篤な日和見感染症を起こす真菌でもある。病原性については未解明な点が多く、複数の因子が関与する考えられており、生育必須因子・常在因子を含めた病原因子とするコンセンサスがある。我々はこのコンセンサスに矛盾を感じていない。そこで、病原性を調べる機能が得られていない、そして、病原因子において、カンジダ・グラブラータの組換え株を用いて生育因子、常在因子、(日和見感染因子)の3つのカテゴリに分類することにより、カンジダの病原因子の定義を改訂することを企及する。まず、生育必須遺伝子を同定を進めた。カンジダ・グラブラータの近縁種である「シロム(Saccharomyces cerevisiae)」の研究では、最少培地上において生育に必要な遺伝子は既に同定されており、平成21年度は300遺伝子についてテトラサイクリンプロモーターを使った発現制御株であるTET株を製作し、温度変化、無気・嫌気状態、血清の添加など各種in vitroの培養条件下で生育実験を行い必須遺伝子の検証を進め、さらに病原性の判定を行うためにマウスとカイコ幼虫を用いた深在性カンジダモデルが完成し近づいており、当初の計画が予定通り進行中である。平成22年度はさらに500株のmutantの作製と感染モデルを使った病原因子の同定を進めて行く。	日和見感染	—	—
進行食道癌に対するテロメラーゼ活性を標的とする新規アデノウイルス製剤の創薬研究	2008年度～2009年度	藤原 俊義 岡山大学・病院・准教授 (00304303)	アデノウイルス テロメラーゼ 前臨床研究 創薬 食道癌	がん	特定領域研究	岡山大学	11,000,000	局所進行食道癌は難治療の一つであり、安全性と有効性を兼ね備えた新たな標準治療の確立が望まれている。Telomelysinは、「かぜ」症状の原因となるアデノウイルス型を基本骨格とし、ウイルス増殖に必須のE1遺伝子をテロメラーゼ構成因子であるhTERT(human telomerase reverse transcriptase)遺伝子のプロモーターで制御することで、癌細胞のみで増殖し細胞死を生じように変改された国産のウイルス製剤である。本研究では、局所進行食道癌を対象としたTelomelysinの第II相臨床試験の理論的根拠となる前臨床研究として、同所性ヒト食道癌モデルを用いてTelomelysinの抗腫瘍活性を検討することを目的とする。本年度は、まずヒト食道癌ヌードマウス背部移植モデルにおけるTelomelysinの抗腫瘍効果を検討した。ヒト食道癌扁平上皮癌細胞TE8およびヒト食道癌線維細胞SEG-1をヌードマウス背部皮下に移植し、Telomelysin単独、放射線単独、およびTelomelysin+放射線併用の抗腫瘍効果を比較したところ、併用群で最も顕著な増殖抑制効果が見られた。また、昨年度に確立した同所性食道癌モデルを用いてTelomelysinの抗腫瘍活性を検証した。ルンフエラーゼ遺伝子発現食道癌細胞TE8を食道壁内に移植し、Telomelysin単独増殖内投与、放射線単独、およびTelomelysin+放射線併用を3回施行し、リアルタイムin vivoイメージング装置IVISを用いて経時的な腫瘍増殖と進展を体系的に評価した。やはり、Telomelysin腫瘍内投与と放射線照射を併用した群で有意な抗腫瘍効果の増強が認められた。この併用治療によって明らかな体重減少はみられず、本治療が安全に施行可能であることが示唆された。現在、臨床プロトコルを学内審査委員会に申請中である。	局所進行食道癌	ヒト食道癌扁平上皮癌細胞TE8、ヒト食道癌線維細胞SEG-1	Telomelysin
カンジダ酵母における病原性ゲノム機能解析(網羅的遺伝子発現制御株の構築と応用)	2008年度～2009年度	如花 博治 千葉大学・真菌医学研究センター・准教授 (30333488)	ゲノム創薬 分子標的 日和見感染 深在性真菌症 病原性メカニズム	感染症	特定領域研究	千葉大学	11,600,000	カンジダ(Candida)をはじめとする病原真菌の中には、重篤な日和見感染の原因菌が存在する。しかし、病原性には複数の因子が関与し病原性を呈していると考えられており、未解明な点が多い。治療の第一選択は抗真菌薬が処方されるが、既存の抗真菌薬においては選択毒性や耐性菌の問題が存在する。C. glabrataは、病原真菌の中で遺伝子操作が最も容易であり網羅的機能解析に最適であるので、我々はC. glabrata病原真菌のモデル生物と位置づけゲノムワイドな遺伝子機能解析を進めることにより病原性の普遍性を追求することを最終目標としCandida glabrataのエノムプロジェク(網羅的遺伝子機能解析)を推進している。本計画ではC. glabrataのゲノム(5,300遺伝子)の中で、必須遺伝子に対してテトラサイクリン転写抑制剤(Tet)発現、非必須遺伝子に対してはノックアウト株を体系的に構築し、これらの組み換え株を用いて様々な条件下での培養やその他in vivo発現解析、マウスへの感染実験などを通して表現型解析を進めた。1)KUROノックアウトシステムを用いたKO(遺伝子欠損)の作製を約3000遺伝子について実施した。2)網羅的cDNA5'解析による新規遺伝子の探索と同定。前年度、次世代シーケンサーを用いたcDNA解析を行い、遺伝子の未同定領域に転写開始点が見られる46サイトを見出した。これらの転写開始点に改訂、テトラサイクリン転写抑制プロモーターを導入しTet株を構築し、生育実験を行った。その結果、生育遅延あるいは生育停止の株が26種類見出された。このことから、生育においてこれらの遺伝子が何らかの機能を持つことが示唆された。すなわち26種類の新規遺伝子候補を選出することができた。	日和見感染	—	—
カルシウム活性化カリウムチャネルの新たな分子機能と創薬の新展開	2008年度～2010年度	今泉 祐治(IMAIZUMI, Yuji) 名古屋市立大学・大学院・薬学研究科・教授 (60117794)	BKチャネル Ca <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル Ca <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル Ca <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル カリウムチャネル開口薬 リアパン受容体 創薬ターゲット 創薬研究 平滑筋 正構薬Ca <sup>2+</sup> 制御機構 男性ホルモン電位依存性K <sup>+</sup> チャネル 非興奮性細胞 非選択性陽イオンチャネル	生物系薬学	基礎研究(B)	名古屋市立大学	19,760,000	教育細胞、血管内皮細胞、Tリンパ球などの非興奮性細胞においてCa <sup>2+</sup> 活性化K <sup>+</sup> チャネル(BK, IK, SK)の機能発現が刺激応答における持続性細胞内Ca <sup>2+</sup> 濃度上昇に大きく貢献していることが明らかになった。その機序として細胞内Ca <sup>2+</sup> 濃度上昇により活性化された同チャネルが、過分極を誘発することにより、非選択性陽イオンチャネルの電氣的駆動力を増加させ、容量依存性Ca <sup>2+</sup> 流入を増加させるという正帰還Ca <sup>2+</sup> 制御機構への寄与が重要であることを証明した。	—	—	Ca <sup>2+</sup>
光アフィニティーキャプチャーによるナノモルタンパク質の機能部位解析法開発	2008年度～2010年度	畑中 保丸(HATANAKA, Yasumaru) 富山大学・大学院・医学薬学研究部・教授 (30111181)	光アフィニティー 光プローブ 創薬基礎技術 固相技術 構造解析 機能部位 膜タンパク質 薬物結合部位 質量分析	創薬化学	基礎研究(B)	富山大学	19,370,000	創薬技術の進歩により、現在ではコンピュータ画像でタンパク質の構造を描き出し、その中核部にうまくフィットするように設計した薬物分子を標的治療薬を合理的に開発することが可能となっている。本研究では、この薬物設計のポイントとなる精製タンパク質の構造を明らかにする上で、化学的方法ではこれまで困難とされていた痕跡量の試料に適用できる新光反応性試薬を開発し、その適用により代謝系酵素の解析に成功した。	—	—	—
HIV増殖に必須の酵素の形成ダイナミクス研究とその阻止剤の構造学的デザイン	2008年度～2010年度	満屋 裕明(MITSUYA, Hiroaki) 熊本大学・大学院・生命科学研究所・教授 (20136724)	HIV HIV蛋白の自壊 HIV酵素二量体化阻害剤 エイズ 創薬 感染症	感染症内科学	基礎研究(B)	熊本大学	18,590,000	我々のグループは本研究期間でプロテアーゼ阻害剤(PR)耐性変異株の重感染と遺伝子同相組み換えによって、耐性が起こりにくいdarunavir(DRV)に対してはHIV-1が高度の耐性を獲得することを報告した。またDRVとは異なる基本骨格cyclopentany-1-aryhydrofuranを有し、HIV-1プロテアーゼ(PR)の活性中心部位に2つの異なる結合モードで結合するGRL-02031を報告、更にmacrocyelic構造を有し、高い抗HIV-1活性を発揮するGRL-0216A-0286Aを同定した。加えてtetrahydroprano-tetrahydrofuranを有し、DRV高濃度耐性株を含む多剤耐性株に対して極めて強力な活性を発揮するGRL-1388A-1398Aを同定した。更に我々はoxatrieyelic-THFを有し、DRV耐性株を含む高濃度多剤耐性株に対して高い抗ウイルス活性を維持、またDRVよりも低濃度でPR二量体化阻害(PR二)活性を発揮する新規化合物、GRL-0519Aを同定した。	HIV	HIV酵素	GRL-0519A
癌幹細胞の分子機構の解明と分子標的治療への展開	2008年度～2010年度	久保 肇(KUBO, Hajime) 京都大学・医学研究科・講師 (50362520)	がん幹細胞 分子標的 創薬 大腸癌 癌幹細胞 転移	外科学一般	基礎研究(B)	京都大学	19,240,000	ヒトサンプルにおける癌幹細胞の存在を証明し、それを対象とする抗がん剤のスクリーニング法を確立した。がん幹細胞は、大腸がんではOD133陽性細胞に位置づけられているが、肝臓間質細胞(星細胞)存在でOD133陽性細胞が誘導され、この細胞ががん幹細胞であることを示している。結果、非がん幹細胞からがん幹細胞への転換がおこることを発見し、その過程を抑制する新規がん治療の方法を提案した。	大腸癌	CD133	—
骨吸収抑制剤の開発を目指した破骨細胞形成シグナルの解明	2008年度～2010年度	井上 純一郎(INOUE, Jun-ichiro) 東京大学・医科学研究所・教授 (70176428)	RANK リウマチ 創薬 破骨細胞 骨粗鬆症	整形外科	基礎研究(B)	東京大学	19,240,000	骨吸収を担う破骨細胞の過剰な活性化や骨粗鬆症やリウマチ等の疾患を悪化させる。そこで骨吸収抑制剤の開発を目指し破骨細胞分化シグナルについて解析し受容体RANKのHORと呼ぶ部分部分が分化に必須であることを見出し、さらにCHOP1に結合したRANKのHORと破骨細胞分化に關与するタンパク質候補を同定した。また、化合物ライブラリーを用いて、これらのタンパク質の機能を阻害することにより骨吸収抑制剤として働く可能性のある薬剤の探索を開始した。	骨粗鬆症、リウマチ	—	受容体RANKのHORに結合してHORとともに破骨細胞分化に關与するタンパク質
バングラデシュ天然物資源調査	2008年度～2010年度	石橋 正己(ISHIBASHI, Masami) 千葉大学・大学院・薬学研究科・教授 (90212927)	アッセイ スクリーニング バングラデシュ ライブラリー構築 創薬資源 天然物 天然物化学 熱帯植物 資源調査	生物分子科学	基礎研究(B)	千葉大学	12,610,000	(抄録なし)	—	—	—
試験管内進化によるマイクロ抗体の創出	2008年度～2010年度	円谷 徹(TSUMURAYA, Takashi) 大阪府立大学・理学部・薬学研究所・准教授 (00372955)	コンビナトリアル化学 タンパク質 バイオテクノロジー パクテリア オープン ペプチド ホストゲノム創薬 マイクロ抗体 ライブラリー 免疫学 分子プローブ 分子標的薬 生体分子 試験管内進化 進化分子工学	新学術領域研究(研究課題提案型)	大阪府立大学	33,020,000	本研究では、タンパク質構築理論と試験管内進化とを組み合わせた。抗体の機能をダウンサイジングした。すなわち抗体タンパク質とは全く異なるモチーフをもつペプチドのライブラリーを構築し、抗体に代わる分子プローブや分子標的薬を開発した。本研究で提案する特定の標的抗原に対して特異的に結合するヘクサマー、ルーペ ヘリックス構造を有するペプチドをマイクロ抗体と名付けた。マイクロ抗体ライブラリーを用いてヒトマウスIgG-Fcオロイグロビンに特異性を示すマイクロ抗体を獲得した。また、マイクロ抗体の抗原性や安定性について検討した。	—	—	ヒトマウスIgG-Fcオロイグロビン	マイクロ抗体
化学発光生体物産物のためのホヤを用いた小分子化合物高速スクリーニング	2008年度～2010年度	堀田 耕司(HOTTA, Kohji) 慶應義塾大学・理工学部・講師 (80407147)	3D 3次元 3次元表現型データベース FGFR RT-POR whole-animal screening イメージング ケミカルゲノミクス スクリーニング データベース ハイスクリーン ホヤ 創薬 化学発光生体物産物 小分子化合物 放線菌 神経管閉鎖	新学術領域研究(研究課題提案型)	慶應義塾大学	31,460,000	阻害剤のような化合物を用いると標的タンパク質の機能を簡便にノックダウンできるため、標的分子の機能解析が迅速にできる。発生の早いホヤのこのような化合物を組み合わせた高速・高容量な化合物による標的分子機能解析を目指した。本研究ではカクユレイホヤを用いた化合物スクリーニング系を立ち上げ、実際に標的既知化合物を用いたホヤ標的分子の機能解析を行った。また、「過去の化合物とホヤに関する知見」を集約しまとめた。	—	—	—	
RNAアプターを用いたがん放射線治療増感剤の分子標的創薬	2008年度～2010年度	栗政 明弘(KURIMASA, Akhiro) 鳥取大学・大学院・医学系研究科・准教授 (80343276)	DNA修復 RNAアプター RNA工学 タンパク質リソ酸化 分子標的創薬 放射線治療生物学 生理活性物質 癌治療	新学術領域研究(研究課題提案型)	鳥取大学	31,590,000	DNA-PKcs、ATM、ATRなどのODNA修復に関わるプロテインキナーゼの活性を阻害すると放射線増感性になる事が知られ、これまでに数多くの阻害剤がスクリーニングされ、新たな抗がん剤が開発されつつある。一方、これらプロテインキナーゼはそれぞれ自身をリン酸化されることにより活性化するため、RNA工学技術を用いてリン酸化プロテインキナーゼを阻害するRNAアプター分子を製作し、分子標的創薬として新しいがん放射線治療増感剤の開発を目指してきた。本研究では、SELEXを用いたDNA-PKcsのリン酸化クラスター部位に対するRNAアプター分子の製作を試みた。それらの配列を次世代シーケンサーで調べ、DNA-PKcsと特異的に認識するであろうRNA 候補分子を複数個選別した。これらをU2OS細胞内にトランスフェクションして放射線増感性を検討し、その結果放射線増感性を増強させるもの存在を確認した。	がん	DNA-PKcs	—	

次世代型抗ヘルペスウイルス薬開発のための創薬研究	2008年度～2010年度	藤室 雅弘(FUJIMURO, Masahiro) 山梨大学・医学工学総合研究部・准教授 (20360927)	がん ウイルス ヘルペスウイルス リンパ腫 創薬 感染症 抗ウイルス剤 抗腫瘍剤 核酸 核酸代謝拮抗薬 薬学	新学術領域研究(研究課題提案型)	北海道大学・山梨大学	29,900,000	本研究は、カガシ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)によって発症するB細胞性リンパ腫(PEL)に対する抗腫瘍化合物とKSHVのウイルス複製を阻害する抗KSHV化合物の開発を目的としている。我々は、KSHV感染細胞ががん細胞に対して抗腫瘍化合物CNDAGを産生しているが、その作用機序は不明な点が多い。そこで、本研究において、CNDAGの作用機序やヘルペスウイルスに対する複製阻害効果を解明し、CNDAGの詳細な作用機序と新しい薬理効果(抗ウイルス効果)を明らかにした。さらに、新規抗PEL化合物と抗KSHV化合物の探索を行い、幾つかの候補化合物を同定すると共にそれらの作用機序も明らかにした。	B細胞性リンパ腫 (PEL)	がん細胞	抗腫瘍化合物 CNDAG	
真菌フェノールプロジェクト第2章：標的の決定とシシリコ抗真菌ペプチドの創出	2007年度～2008年度	知花 博治 千葉大学・真菌医学研究センター・准教授 (30333488)	ゲノム創薬 分子標的 日和見感染 深在性真菌症 病原性メカニズム	特定領域研究	千葉大学	15,600,000	カンジダは、表皮、粘膜、口腔、食道、腸、肛門など人体の様々な部位に常在しており、抗がん剤や免疫抑制剤の投与、エイズの発症など免疫力の低下した患者に対して感染した場合には高い致死率を示し、患者数は現在も増加傾向にある。これらの病原真菌では、複数の因子が病原性に関与すると考えられており、未解明な点が多く残されている。治療の第一選択としては、抗真菌薬が用いられるが、抗真菌薬には4タイプしか存在せず、選択域の狭さ、副作用、スズランムの狭さ、耐性化などに問題があり、新しい抗真菌薬の開発は病原性の解明とともに重要な研究課題である。このよう状況の中、我々は病原真菌についてゲノムシリークが決定され、それらのゲノム情報を得た応用研究が注目されている。我々は、Candida glabrataを用いた全遺伝子機能を解析し、病原真菌の普遍性を見出すことにより(1)広域的な抗真菌薬の研究(2)常在性と病原性の研究(3)医学・工学の応用などの研究を展開するカンジダフェノールプロジェクトを立ち上げた。第1章では、全遺伝子(5,300)に対する遺伝子組換え株構築が、進行中である。第2章では、抗真菌薬の開発を目標に、本特定領域研究の研究課題として研究を進めた。これまで第2章では、まず病原性真菌およびヒトゲノムの情報を用い真菌に高く保存され、人には類似性の低い遺伝子である147の標的候補遺伝子を決定し、それら147遺伝子について、Tetプロモーターを各遺伝子のプロモーター領域に導入した株(tet株)を体系的に構築した。次にこれら構築したtet株を用いて様々な培養実験を行うことにより、各遺伝子抑制による生育抑制効果、その即効性や殺菌性を定量的に解析した。そしてこれら結果を基に、30標的候補に絞り感染実験を行った。実験では、各tet株をマウスの尾静脈より接種し、腎臓内における各tet株の定着数を測定した。その結果を踏まえ薬剤の標的候補の順位付けを行い、標的候補をさらに絞り込んだ。選出した標的に対して、これらペプチド設計の先導研究の結果を踏まえ、菌体内への取り込み機能の付加、標的の特異性の強化を施した抗真菌ペプチドの設計および評価試験を行った。	日和見感染	—		
特異な細胞機能制御活性を有する創薬リード天然物の高効率合成	2007年度～2009年度	畑山 範(HATAKEYAMA, SUSUMI) 長崎大学・大学院・医薬学総合研究科・教授 (20143000)	PP2A阻害化合物 オキサゾロマイシン カイセファリン グルタミン酸受容体作用化合物 サリノソラミドA ダイシハーベイン ネオオキサゾロマイシン ホストリエシン ホスラクトマイシン 全合成 創薬リード 医療開発リード 医薬開発リード 天然物 抗腫瘍活性化合物 有機合成化学	化学系薬学	基礎研究(A)	長崎大学	43,160,000	特異な細胞機能制御活性をもつ創薬リード天然物の全合成研究を行った。その結果、グルタミン酸受容体アゴニスト活性天然物ダイシハーベイン、PP2A阻害活性天然物オキサゾロマイシンとホストリエシン、および抗腫瘍活性天然物ネオオキサゾロマイシンの効率的な合成法の開発に成功した。また、本基礎研究の途上(100)を触媒とするConia <sup>®</sup> -ene反応に基づいた新たな複素環合成法を開発すると共に、プロテアソーム阻害活性天然物サリノソラミドAの全合成にも成功した。	—	グルタミン酸受容体アゴニスト、PP2A、プロテアソーム	ダイシハーベイン、ホスラクトマイシンBとホストリエシン、ネオオキサゾロマイシン、サリノソラミドA
イン・シリコ・ペプチド医薬の開発	2007年度～2008年度	平田 結喜緒(HIRATA, Yukio) 東京医科歯科大学・大学院・歯医学総合研究科・教授 (50135787)	in silico バイオインフォマティクス ペプチドライブラリー ペプチド創薬 ペプチド性ホルモン 機能解析 生理活性ペプチド	内科学一般(心身医学)	基礎研究(A)	東京医科歯科大学	50,440,000	ヒトゲノム・cDNA資源データベースをバイオインフォマティクス解析して得られた情報をもとに数多くのペプチドを合成し、ペプチド創薬の観点から有用と推測されるものに焦点を絞って重点的に機能解析することによって生理活性因子候補因子からなるペプチドライブラリーを得た。ユニークな機能を有するいくつもの内因性ペプチド性リードを見出しつつあり、それらのヒト体液中での正確な分子存在様式を確認することと併行して、哺乳動物主要臓器における受容体の分布や生体内作用などを検討し、さらに物理化学的的特性も念めて広範囲に解析を行った。我々の開発したこの新規ペプチド探索法は、従来の手法では発見できなかった内因性ペプチド性ホルモンを発見するには特に有効な手段であることが考えられた。	—	—	
海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製	2007年度～2009年度	原口 浩一(HARAGUCHI, Koichi) 第一薬科大学・薬学部・教授 (00258500)	LC MS カテコール ハロゲン化合物 ヒドロキシ臭素化ジフェニルエーテル リード化合物 創薬 抗腫瘍活性 母乳 海綿 海綿動物 臭素化合物 高速液体クロマトグラフ	放射線・化学物質影響科学	基礎研究(B)	第一薬科大学	20,410,000	パラオ産海綿(Lamellosidysidea sp.)から抗菌活性を有するフェノール性臭素化合物を探索した。APCI-LC/MS/MS およびEON1-GC/MSIにより種々の臭素化ジフェニルエーテル骨格を有する抗菌成分を単離し、その化学構造を明らかにした。抽出成分および化学合成した成分の抗菌スペクトルならびに各種の細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)を求めた結果、tetrabromocatechol, 2,2'-dihydroxy-BB80および2'-hydroxy-6'-methoxy-BDE68がいずれも腸球菌、黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌などに対し広範囲に増殖抑制作用を示した。これらは抗真菌薬のリード化合物として期待される。	—	腸球菌、黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	tetrabromocatechol, 2,2'-dihydroxy-BB80および2'-hydroxy-6'-methoxy-BDE68
シグナル伝達系に作用する小分子の開発を軸とする包括的創薬化学研究	2007年度～2009年度	石橋 正己(ISHIBASHI, Masami) 千葉大学・大学院・薬学研究科・教授 (90212927)	アッセイ シグナル伝達 スクリーニング 低分子化合物 創薬 合成ライブラリー 天然物 天然物有機化学 小分子 植物 癌	生物分子科学	基礎研究(B)	千葉大学	18,850,000	本研究では、主に癌に関連するシグナル伝達経路を標的として天然物を基盤とした低分子化合物の探索研究を行った。主に癌に関連するWntシグナル・ヘッジホッグ(Hh)シグナル・タンパク質・TRAILシグナルの3種シグナル伝達経路を標的とし各々に対して当該シグナル系において構築した生物活性試験システム(主に細胞アッセイ系)を用いてスクリーニングを行った。その結果、主に南アジア産植物成分等から、数々のシグナル伝達経路に活性を示す天然物を数多く単離した。	癌	—	Wntシグナル・ヘッジホッグ(Hh)シグナル、およびTRAILシグナルの3種シグナル伝達経路
新発想アフィニティ担体の開発	2007年度～2009年度	細久 憲(HOSOYA, Ken) 東北大・大学院・環境科学研究科・教授 (00209248)	アフィニティ担体 キャピラリーカラム ケミカルバイオロジー ソフト界面 タンパク質 ポリエチレングリコール モリス リガンド 創薬研究 標的タンパク質 環境技術 生理活性 非特異的タンパク質吸着	生体関連化学	基礎研究(B)	京都工業繊維大学・東北大	19,500,000	創薬研究において重要な手法である生理活性物質に対する標的タンパク質の検出に対して従来には無い全く新しい概念のモリス型のアフィニティ担体を開発しその特性について詳細に検討を行った。その結果、新規に開発したアフィニティ担体は、そのソフト界面由来の非特異的タンパク質吸着の大幅な低減と標的タンパク質の高い捕獲能を実現し、既存のアフィニティ担体を凌駕する特性を得た。また、表面修飾によりリガンドの存在環境を変化させることが可能であり存在環境における標的タンパク質の捕捉が可能であることが示された。本成果は、ケミカルバイオロジーの推進に大きく寄与するものと確信している。	—	タンパク質	新規に開発したアフィニティ担体
蛋白質の中性子構造解析を推進するための技術的基盤の確立	2007年度～2009年度	黒木 良太(KUROKI, Ryota) 独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究主席 (30391246)	タンパク質 中性子解析 創薬標的タンパク質 水和水 水素 原子 結晶構造	構造生物学	基礎研究(B)	独立行政法人日本原子力研究開発機構→独立行政法人日本原子力研究開発機構	17,680,000	中性子は水素原子の観測に適するプローブである。中性子を用いて蛋白質の機能発現に重要な水素原子を観測するために、結晶内に配置された蛋白質分子間の接触部位を構成するアミノ酸残基を置換してバックギンギンを改善する手法や、試料を逐次的に添加して結晶を大型化する手法を確立することによって、ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼおよびβブタ脳膜エラスターゼなどの創薬標的蛋白質の中性子結晶構造解析に成功した。	—	ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼおよびβブタ脳膜エラスターゼ	
中国伝承薬および薬草からの創薬シードのスクリーニング法の開発とその応用	2007年度～2009年度	萩中 淳(HAGINAKA, Jun) 武蔵川女子大学・薬学部・教授 (20164759)	ハイスループットスクリーニング 中国伝承薬 分子インプット 分子インプリント 分子インプリントポリマー 創薬シード	物理系薬学	基礎研究(B)	武蔵川女子大学	19,370,000	抗体は、抗原を認識して結合する働きを持っている。分子インプリントポリマーは、目的物質を特異的に認識して結合できる、人工的に作られた抗体(人工抗体)である。そこで、本研究では、中国伝承薬および薬草から活性成分およびその関連物質を特異的に抽出するための人工抗体の作製を検討した。その結果、吾参中に含まれる活性物質であるマリリンおよびオキシマリリンとそれらの関連物質、ウコンの主要成分であるクルクミンとそれらの関連物質の特異的抽出に成功した。	—	—	マリリンおよびオキシマリリンとそれらの関連物質、クルクミンとそれらの関連物質
ゲノム創薬をめざしたMAPキナーゼシグナルの制御機構の解明	2007年度～2010年度	杉浦 麗子(SUGIURA, Reiko) 近畿大学・薬学部・教授 (90294206)	MAPキナーゼ RNA結合タンパク質 RNA結合タンパク質 インヒビター カルシニウム リンゲノム創薬 ゲノム薬理 ストレス タンパク質リ酸化 モデル生物 リアルタイムモニタリング 分子標的治療薬 分子遺伝学 分裂酵母モデル生物 抗がん剤 活性化化合物の探索 抗がん薬 細胞内シグナル伝達 細胞質分裂 転写因子	生物系薬学	基礎研究(B)	近畿大学	18,720,000	本研究は、分裂酵母モデル生物を用いた独自のゲノム薬理的手法により、細胞の増殖・がん化に重要な役割をもつMAPKの制御因子の同定と制御機構の解明を目的とする。本研究の成果として、1)Pmk1MAPK抑制因子として、タイプ2CホスファターゼであるPtc1.Ptc3.細胞表面膜タンパク質であるEom33を同定した。2)Pmk1MAPK標的因子として、転写因子Atr1.RNA結合タンパク質Nrd1を同定した。3)上記のMAPKの制御因子群によるMAPKのフィードバック制御機構を発見した。4)新規MAPKシグナル阻害活性をもつ化合物も同定した。	癌	Pmk1MAPK、Pmk1MAPK	タイプ2CホスファターゼであるPtc1.Ptc3.細胞表面膜タンパク質であるEom33.転写因子Atr1.RNA結合タンパク質Nrd1
フッ素が拓く創薬戦略：作用機序からの分子設計	2007年度～2008年度	柴田 哲男(SHIBATA, Norio) 名古屋工業大学・大学院・工学研究科・教授 (40293302)	フクロシアニン フッ素 不斉合成 創薬 医薬品化学 合成化学 有機化学 生理活性 生理活性物質 薬学	創薬化学	基礎研究(B)	名古屋工業大学	19,500,000	医薬品において最も利用価値の高い元素の一つにフッ素が挙げられるが、その導入法は難しく、または不斉合成となると得量はかなり低い。我々は創薬開発に利用できる光学活性フッ素化合物の合成法およびフルオロ部位導入法を開発することに成功した。また、生理活性発現機構をもとに新規候補化合物の設計を行い、それらの合成に成功した。	—	—	

ゲノム創薬・遺伝子診断の基盤素材としての人工核酸複合体の開発	2007年度～2008年度	今西 武(IMANISHI, Takeshi) 大阪大学・名誉教授 (40028866)	DNA ゲノム創薬 人工核酸 遺伝子検出 遺伝子診断	創薬化学	基礎研究(B)	大阪大学	18,590,000	ライフサイエンス領域での基盤材料となる人工核酸として、これまでにない新しい架橋構造を持つ架橋型人工核酸(BNA)を種々設計し、その合成法を確立した。また、新しい蛍光分子やDNAアルキル化分子を創製するとともに更なる誘導体化を実施し、核酸との複合体化を可能とした。さらに、核酸イメージング技術や送達法等への応用が期待できる核酸の別機能性分子との効率的複合体化法の開発に成功した。複合体化BNAの遺伝子発現抑制活性を評価し、血清中での高い安定性と、培養細胞内での高い遺伝子発現抑制機能を見いだした。	—	—	—
包括的分子遺伝学的解析による気分調整薬効果機序の同定	2007年度～2008年度	富田 博秋(TOMITA, Hiroaki) 東北大学・大学院・医学系研究科・准教授 (90295064)	ゲノム創薬 マイクロアレイ リチウム 双極性障害 機能ゲノム 気分安定薬 気分調整薬 精神薬理学 遺伝子発現	精神神経科学→精神神経科学	基礎研究(B)	東北大学	18,590,000	躁うつ病(双極性障害)の治療薬(気分調整薬)が効く機序を解明しより有効な薬剤の開発に繋げるため、主な気分調整薬4剤を脳内細胞に由来する培養細胞3種に投与後、各細胞の数万種の遺伝子の発現量を測定し、薬剤間で共通に発現変化を受ける遺伝子を選定した。更に末梢血の単球に気分調整薬を投与し脳内変化に関連する発現変化の特定を行った。これらの発見により気分調整薬の奏効機序に開く機序の解明が進むと期待される。	躁うつ病(双極性障害)	脳内細胞	—
相補性に依存しない機能性RNAの研究	2006年度～2010年度	中村 義一(NAKAMURA, Yoshikazu) 東京大学・医科学研究所・教授 (40114590)	Cy3 RNA SELEX アプタマー アプタマー サイトカイン ノンコーディングRNA ノンコーディングRNA 分子擬態 創薬 医薬 多発性硬化症 核酸の構造 自己免疫疾患	生物物理学	基礎研究(S)	東京大学	113,100,000	本研究は、RNAのボテジンを明らかにすることを究極の目標として、これまで注目されてこなかったRNAの「造形力」について、「作る」(1)人工RNAアプタマーの機能特性研究開発、「見つける」(2)天然RNAアプタマーの探索研究、という二つの視点から研究を実施して、その学術基盤の確立に寄与した。	—	—	—
ヌクレアーゼ抵抗性修飾核酸を搭載した多機能性ナノ構造体による新規核酸医薬の創製	2006年度～2010年度	松田 影(MATSUDA, Akira) 北海道大学・大学院・薬学研究科・教授 (90157313)	2'-0-メチル-4'-チオリボヌクレオシド 2'-0-メチル-4'-チオリボヌクレオシド 2'-0-メチル-4'-チオリボヌクレオシド 4'-チオDNA 4'-チオ核酸 Dicer MEND NMR RNAi RNA干渉 antisense RNA miRNA siRNA アプタマー ゲノム創薬 ヌクレアーゼ抵抗性 ヌクレアーゼ抵抗性核酸 ヌクレアーゼ抵抗性核酸 ベクター ホタルシフェラーゼ マクロビノサイトリンス マクロビノサイトリンス リボソーム 膜透過性ペプチド 薬物送達システム	創薬化学	基礎研究(S)	北海道大学	108,160,000	(1)MENDに搭載したヌクレアーゼ抵抗性2'-0-methyl-4'-thioribonucleosidesを含むsiRNA(標的:ルシフェラーゼ遺伝子,apoB遺伝子)はin vitroで作用の持続がin vivoで血中コレステロール濃度の低下が観察された。この時、副作用となる自然免疫系を賦活化しなかった。(2)ヌクレアーゼ抵抗性ベクター作製のためにPCRによりdNTPsを取りだませた。2種類までのdNTPsをdNTPsに置換できたが、それ以上の置換では増幅しなかった。そこで、化学合成した4'-thioDNA(42mer)を探索的に組み込んだルシフェラーゼ発現ベクターを構築し、NIH3T3細胞での発現を調べたところ、天然型ベクターと比較して20-40%ではあるが活性発現が見られた。(3)MENDをマトリックスメタプロテオラーゼで切断されるPEG修飾PPD-MENDを作製した。また、pH応答性親融合ペプチドGALAを短鎖化したshGALA-MENDを作製した。これらは、細胞内取り込みの増加、エンドソーム脱出効率の向上によりin vitroのみならずin vivoでの抗腫瘍活性を増強した。	ルシフェラーゼ遺伝子, apoB遺伝子	siRNA	—
脳を標的とするケミカルバイオロジー-効率的に脳移行する脳腫瘍治療薬の分子デザイン	2006年度～2009年度	石川 智久(ISHIKAWA, Yoshihisa) 独立行政法人理化学研究所・オゾンクス基盤研究領域・客員主管研究員 (60193281)	分子プローブ 創薬 生理活性 癌 脳・神経	生物分子科学	基礎研究(A)	東京工業大学→独立行政法人理化学研究所	49,140,000	治療効果が殆ど期待できず縮小もない癌に脳腫瘍があり、且つ悪性のものが多い。本研究プロジェクトにおいて我々は、血液脳関門に発現しているABCトランスポーター(ABCB1, ABCG2等)の基質にならず、効率的に脳移行する新規脳腫瘍治療薬の分子デザインを実施した。また更に、これらトランスポーターを阻害する薬をデザインし、既存の抗癌剤が脳腫瘍に到達できるようにする定量的構造活性相関の解析方法を開発した。	脳腫瘍	—	—
生体機能分子の創作的効率的合成と創薬研究	2006年度～2009年度	北 泰行(KITA, Yasuyuki) 立命館大学・薬学部・教授 (00028862)	アルカロイド ヘテロ環化学 リサイクル 不斉合成 全合成 創薬化学 合成化学 有機ヨウ素 有機化学 有機反応学 有機触媒 環境対応 生体関連物質 生物活性物質 生薬・天然物化学 立体選択的合成 触媒	化学系薬学	基礎研究(A)	大阪大学→立命館大学→大阪大学→立命館大学	42,900,000	興味深い生物活性を有するが微量しか得られず、複雑な高次構造を有する数種の天然物、生体機能分子、またその骨格の構築のための、環境にやさしい効率的な合成法を確立した。これらの得られた新規化合物群を基に、独自の薬物評価系を持つ他研究者や研究科と共同研究の下、新しい作用機序を有する新規医薬品候補化合物の創生に向けた創薬研究を推進した。	—	—	—
環境因子と遺伝子からみた尿路結石形成機序の解明と再発リスク診断法・治療薬の開発	2006年度～2008年度	都 健二郎(KOHRI, Kenjiro) 名古屋市立大学・大学院・医学研究科・教授 (30122047)	メタボリックシンドローム 一塩基多型 創薬 尿路結石 遺伝子診断	泌尿器科学	基礎研究(A)	名古屋市立大学	42,380,000	尿路結石は遺伝子に環境因子が重なり、発症すると考えられる。遺伝子ではオステオポンチンの一塩基多型が尿路結石診断に有用であることを証明し、全ゲノム遺伝子の解析から新規の関連遺伝子を発見した。環境因子としては、結石形成時にはメタボリックシンドローム関連遺伝子の発現が変化すること、肥満、高脂血症が尿路結石の原因になることを明らかにし、抗酸化ストレス薬剤が予防効果をもつことを発見した。	尿路結石	—	—
遺伝子ネットワークによる創薬ターゲットバスキューのイン・シリコ探索技術	2006年度～2008年度	宮野 将(MIYANO, Satoru) 東京大学・医科学研究所・教授 (50128104)	Fenofibrate Gefitinib システム生物学 シミュレーション タンパク質相互作用 マイクロアレイ 創薬ターゲット遺伝子 漢方薬 自己分泌バスキュー 遺伝子ネットワーク 遺伝子発現マイクロアレイデータ	生体生命情報学	基礎研究(B)	東京大学	17,700,000	遺伝子ノックダウンや薬剤応答などに基づいた遺伝子発現データから大規模遺伝子ネットワークを推定する方法と統計的解析とシミュレーションによる遺伝子ネットワークの解析手法を用いて、遺伝子ネットワークに基づき、創薬ターゲットバスキューを探索するためのハイオインフォマティクス技術を開発した。この技術を使って、薬剤Fenofibrate, Gefitinib 並びに漢方薬が影響を与えるバスキューの解析を実現した。	—	—	—
タンパク立構造に基づくチロシンキナーゼ阻害剤の創薬研究	2006年度～2008年度	中村 浩之(NAKAMURA, Hiroyuki) 横浜市立大学・理学部・教授 (30274434)	HIF-1 $\alpha$ インデノピラゾール シグナル伝達 チロシンキナーゼ ポストゲノム創薬 内皮細胞増殖因子受容体 癌 蛋白質阻害剤	生体関連化学	基礎研究(B)	学習院大学	14,490,000	標的のチロシンキナーゼ活性部位のタンパク立構造に基づくドラッグデザインを、コンピューターシミュレーション法を駆使して、インデノピラゾール誘導体の内皮細胞増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害活性、ならびにde Novo分子設計により新しい内皮細胞増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤のリード化合物の開発に成功した。さらに、このリード化合物の誘導体から低酸素誘導因子阻害活性を有する化合物を見出した。	癌	チロシンキナーゼ活性部位のタンパク立、低酸素誘導因子	インデノピラゾール誘導体
シグナル伝達分子STAT3活性化機構の解明とその制御法の開発	2006年度～2007年度	松田 正(MATSUDA, Tadashi) 北海道大学・大学院・薬学研究科・教授 (20212219)	Drug development Immunology STAT3 Signal transduction autoimmune diseases cancer cytokine サイトカイン シグナル伝達 免疫学 創薬 癌 自己免疫疾患 薬学	生物系薬学	基礎研究(B)	北海道大学	16,890,000	免疫システムの恒常性を維持するためには液性の調節因子であるサイトカインの存在が不可欠であり、そのサイトカインは主にJak/STATシグナル伝達系と呼ばれる特異的シグナル系を利用し、機能を発現する。なかでも免疫系細胞の増殖分化に關するIL-6の作用は主にシグナル伝達分子であるSTAT3によるものであることが明らかになっている。STAT3の活性化は免疫系細胞の癌化にも非常に重要とされおり、STAT3制御機構の解明は抗免疫疾患や抗癌剤の開発に非常に重要であることがわかる。本研究においては申請者らが同定した種々の新規STAT3結合蛋白を中心に、STAT3の活性化機構の解明と制御法の開発を目的として研究を行い、STAT3を制御するホスファターゼとしてLmw-DSPP2/DUSP22を同定し報告した。さらにSTAT3の機能を調節するアダプター分子STATAP-2が自然免疫系や細胞接着の調節にも関与することを明らかにして報告した。STAT3ががん肉腫関連-ルベスウイルス産物であるLANAと相互作用し、活性化されることも報告した。STAT3の核内滞留を制御するBARTを同定し報告した。また、核でのSTAT3制御蛋白としてDaxx, KAP1を同定し、機能的相互作用の存在等を報告した。現在、これら蛋白とSTAT3との詳細な相互作用の解析と、新規STAT3結合蛋白の解析を進めている。	癌	シグナル伝達分子であるSTAT3	Lmw-DSPP2(DUSP22), Daxx, KAP1
ドーパミン関連化合物の構造決定と構造活性相関	2006年度～2007年度	五嶋 良郎(GOSHIMA, Yoshio) 横浜市立大学・医学研究科・教授 (00153750)	GPCR HPLC L-3,4-dihydroxyphenylalanine L-threo-DOPS central cardiovascular control drug discovery high performance liquid chromatography neurotransmitter nucleus tractus solitarius structure-activity relationship カルシウムシグナル ドパミン 中枢性血圧抑制剤 創薬 孤束核 構造活性相関 海馬	薬理学一般	基礎研究(B)	横浜市立大学	16,100,000	我々は従来もっぱら神経伝達物質ドパミンの前駆体に過ぎないと考えられてきたドーパミンが神経伝達物質であることを示す見解を蓄積してきた。しかしその特異的受容体は未同定である。本研究においては、特異的受容体の同定のための一環として、ラット孤束核(NTS;nucleus tractus solitarius)微量注入時にドーパミン様の活性を示すL-3,4-dihydroxyphenylalanine(ドーパミン)あるいはL-threo-dihydroxyphenylalanine(ドブス)由来の活性誘導体の構造決定を試み、ドーパミン受容体同定に有用なリガンド候補を獲得することを目的とした。方法:活性成分の分離は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)紫外分光光度計を用いた。活性は、麻酔したラットを人工呼吸下で大動脈カニューレを挿入し、頭部を固定・開頭して下部脳幹部分を露出し、孤束核(NTS)領域に微量注入し測定した。結果ドーパミンおよびドブス由来の活性成分として、HPLC画面A113およびS122を得た。NTSIに微量注入したA113およびS122は血圧下降・脈拍数を惹起し、この反応はドーパミン拮抗薬、L-DOPA/Cyclohexyl ester(DOPA CHE)の前処置により遮断された。結論ドーパミンおよびドブス誘導体の中にドーパミン様活性を示す活性成分を見出した。	—	—	—
肝癌の網羅的遺伝子および蛋白解析に基づく新規診断と創薬の研究開発	2006年度～2008年度	岡 正樹(OKA, Masaaki) 山口大学・大学院・医学系研究科・教授 (70144946)	ゲノム バイオテクノロジー プロテオーム マイクロアレイ 創薬 癌 肝臓 蛋白 診断 遺伝子	消化器外科学	基礎研究(B)	山口大学	17,550,000	肝癌の新規診断と創薬の研究を行った。新規診断では、カスタムチップおよび定量的PCRによる肝切除後早期再発予測システムを開発した。タンパク診断では、肝癌の新たなマーカーとして3種類(HSP70, PRX, Mn-SOD)の自己抗体を検出できた。創薬としては、ID2 遺伝子およびENO1 タンパクが標的になること、さらにはID2 発現がHDAC 阻害剤の分子マーカーとなることを発見した。	癌	ID2 遺伝子およびENO1 タンパク	—









難治性神経代謝疾患に対するトランスレーショナルリサーチ	2008年度～2010年度	朝 明夫(INUI, Akio) 鹿児島大学・医学部総合研究科・教授 (80168418)	トランスレーショナルリサーチ 医療・福祉 神経医学 神経科学 臨床 遺伝子	内科学一般(脳心身医学)	基礎研究(B)	鹿児島大学	18,590,000	難治性神経代謝疾患として、カルニチン輸送体(OCTN2)欠損症、シトリン欠損症、有棘赤血球舞蹈病等の先天性代謝疾患や、癌性悪液質、神経性食欲不振症、うつ病等の多因子性疾患を取り上げ、トランスレーショナルな立場から研究を行った。JVS マウスやシトリン欠損症、癌性悪液質モデル動物等を作製し、病態解析を行い、アセチルカルニチン、ピルビン酸、グリセリンゴニスト、六君子湯などの新たな治療法を創出し、臨床応用を試みた。	カルニチン輸送体(OCTN2)欠損症、シトリン欠損症、有棘赤血球舞蹈病、癌性悪液質、神経性食欲不振症、うつ病等	アセチルカルニチン、ピルビン酸、グリセリンゴニスト、六君子湯など
心血管疾患におけるエピジェネティクス制御の解明とその治療法としての開発	2008年度～2010年度	鈴木 亨(SUZUKI, Toru) 東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (90359620)	エピジェネティクス クロマチン転写 ストレス トランスレーショナルリサーチ プロテオミクス プロテオーム 循環器 循環器・高血圧 心血管疾患 蛋白質 転写因子	循環器内科学	基礎研究(B)	東京大学	18,460,000	心血管疾患等の生活習慣病では、遺伝的要因以上に環境要因が病態発症に寄与する。すなわち、ゲノム遺伝子の配列への変化がないまま遺伝子の機能あるいは細胞形質への変化がみられるエピジェネティクス制御が病態の発症と深く関与すると考えられるが、心血管領域ではエピジェネティクス制御の分子解析はまだ十分に進んでいない。我々は、クロマチン構造変化が真核生物における転写活性化の機構論の解明の糸口になると考え、いち早く注目を、DNA結合蛋白とクロマチン構造変化因子の相互作用及びその機能的な意義を明らかにしてきた。本研究では、心血管系のエピジェネティクス制御の観点から、心血管疾患におけるクロマチン転写制御、さらにDNA修復の制御機構を明らかにし、創薬の糸口にした。心血管疾患のエピジェネティクス制御を明らかにするために、本疾患の鍵遺伝子であるKLF5に着目し、その相互作用因子を解析した(ANP32B等)。これら相互作用因子だけでなく、DNA修復のキーファクターであるATM、H2AXにも着目し、分子細胞生物学的、遺伝子工学的的手法(ノックアウトマウス作成)、病理モデル(血管老化マウス)を用いて機構解析を行った。その結果、(1)ストンジャベロ群による転写制御に着目し、その構造解析として、新規ヒストンジャベロ(ヒストンに直接相互作用し、ヌクレオソーム形成を行う)ANP32Bを同定し、これがKLF5下流遺伝子のプロモーター領域においてヒストン量調節を行うことが明らかになった(Munemasa et al.2008)。さらに、ANP32Bの結晶構造も解析した(Tochio et al.2010)。(2)ATMによる新規血管老化制御機構について解析し、ATMがAkt/p53/p21経路を通じて、酸化ストレスにより誘導された内皮機能障害と早期老化において、重要な役割を担うことが明らかになった(Zhan et al.2010)。本研究を通じてヒトの病態におけるエピジェネティクス制御の分子機構が明らかになった。重要なことは、それらの機構が新しい治療法の開発につながる可能性があり、今後の研究に発展させたい。	心血管疾患等の生活習慣病	KLF5 ANP32B等
エピゲノム情報を基盤とした小児自閉症患者の病態把握と治療法の確立	2008年度～2010年度	久保田 健夫(KUBOTA, Takeo) 山梨大学・大学院・医学工学総合研究部・教授 (7029351)	エピゲノム ゲノム トランスレーショナルリサーチ 小児 治療法 病態 発現制御 脳神経疾患 自閉症 遺伝子 遺伝学	小児科学	基礎研究(B)	山梨大学	17,680,000	遺伝病の原因としてCDNAの配列異常が知られてきたが、これに加え、DNA修飾(エピゲノム)の異常な原因となることが判明した。このような背景の下、われわれは、エピゲノム因子(MeCP2)の異常が生じた小児自閉症疾患(レット症候群)の病態の解明研究を行った。その結果、脳内でMeCP2によって神経細胞接着因子が調節されていることを明らかにし、合わせて栄養素やゲノム標的薬物を用いた治療法の基礎となる知見を得た。	小児自閉症疾患	MeCP2
微小循環及び無神経血化を含むPETIによるマウス神経受容体定量画像手法の構築	2008年度～2010年度	木村 裕一(KIMURA, Yuichi) 独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー (60205002)	トランスレーショナルリサーチ マウス 分子イメージング 核医学 脳	放射線科学	基礎研究(B)	独立行政法人放射線医学総合研究所	18,980,000	本课题研究は、小動物に対する微小循環の血中放射能濃度測定システムの開発、及び無神経血化のためのデータ処理が必要となる小動物からのPETI断層画像(PETI)取得に対する雑音抑制アルゴリズムの開発を行った。システム開発では、数μLの血液に於いて、血球の干渉、血球及び白血球の体積の測定、放射能の測定を行うためのシステムを開発した。その結果製品として発売し得るレベルでの完成を見た。また、事後検証率最大規模に基づいた雑音除去アルゴリズムを開発し、その実用性を示した。	—	—
脳電気刺激による神経保護効果のメカニズムの解明と臨床応用への基礎的研究	2008年度～2010年度	山本 清二(YAMAMOTO, Seiji) 浜松医科大学・光量子医学研究センター・准教授 (60144094)	トランスレーショナルリサーチ ミトコンドリア蛋白 共焦点顕微鏡 脳神経疾患 脳血管障害 脳電気刺激 虚血耐性	脳神経外科学	基礎研究(B)	浜松医科大学	18,070,000	小脳室直接電気刺激による神経保護のメカニズム解明のためラットで研究を行い、1時間の刺激後72時間において(1)中大脳動脈閉塞後24時間の脳保護断層画像(PETI)取得に対する雑音抑制アルゴリズムの開発を行った。システム開発では、数μLの血液に於いて、血球の干渉、血球及び白血球の体積の測定、放射能の測定を行うためのシステムを開発した。その結果製品として発売し得るレベルでの完成を見た。また、事後検証率最大規模に基づいた雑音除去アルゴリズムを開発し、その実用性を示した。	脳神経疾患 脳血管障害	—
加齢変異性の分子機構を標的としたノックアウトによる創薬と新規治療法の開発	2008年度～2010年度	玉置 泰裕(TAMAKI, Yasuhiro) 東京大学・医学部附属病院・准教授 (20217178)	トランスレーショナルリサーチ ナノバイオ マイクロアレイ 発生・分化 移植・再生医療	眼科学	基礎研究(B)	東京大学	19,630,000	A2Eによる血管新生因子の活性化がレチノイン酸受容体を直接に介した転写制御によるものであるか否かを明らかにした。VEGF遺伝子ノックアウト効果が最も効果よく得られる高分子構造の検討を行い、siRNAキヤリアとして最適な構造を明らかにした。サル網膜でのin situハイブリダイゼーションを行い、黄斑部に発現していた遺伝子群について、機構解析を行った。	—	—
細胞分裂制御遺伝子CHFRの機能解明および口癌の診断・分子標的薬の開発への応用	2008年度～2010年度	時野 隆至(TOKINO, Takashi) 札幌医科大学・医学部・教授 (40202197)	CHFR PARP-1阻害剤 ゲノム チェックポイント トランスレーショナルリサーチ トランスレーショナルリサーチ ユビキチンリガーゼ 微小管阻害剤 がん 癌 細胞周期 薬剤感受性 遺伝子	外科系歯科学	基礎研究(B)	札幌医科大学	19,240,000	癌抑制遺伝子CHFRは細胞周期M期チェックポイント機能を有し、E3ユビキチンリガーゼをコードするが、その標的基質分子および制御機構は不明な点が多い。本研究では、CHFR結合分子としてPARP-1を同定し、CHFRがこの標的分子である1本鎖切断DNA結合性のDNA 複製関与タンパク質PARP-1のポリユビキチン化およびタンパク質分解を介してM期チェックポイントを制御していることを突き止めた。またChfr欠損マウスおよびトピ口癌由来の細胞においてPARP-1タンパク質レベルが有意に上昇していることを確認した。本研究はタキサン系抗がん剤抵抗性メカニズムの解明に貢献し、この抵抗性を示す口癌細胞において微小管阻害剤PARP阻害剤とが有効な併用薬をもちた分子機構を提唱する。	癌	PARP-1
日本小児がんグループによる小児がんの発生病態調査と国際共同研究基盤整備	2008年度～2010年度	榎山 英三(HIYAMA, Eiso) 広島大学・自然科学研究支援開発センター・教授 (00218744)	トランスレーショナルリサーチ リスク分類 共通データベース 共通登録システム 副作用評価 医療・福祉 国際共同臨床試験 外科 小児がん 治療効果判定 癌 肝芽腫 薬剤反応性	小児外科学	基礎研究(B)	広島大学	16,770,000	小児がんのうちの80%以上を占める肝芽腫について欧州(SIOPEL)や北米(COG)を中心に、海外調査を行った。本邦は罹患率が高いが、病理学的に未分化小細胞型が少なかった。副作用では、聴力障害が少い一方で二次性白血病の発生を認めた。また、治療成績から、標準・中期・高リスク群に分類案を作成し、それぞれへの新たな治療法を提言し、国際共同の小児がん病理分類原案と共通データベース作成し、国際共同研究の基盤整備を行った。	肝芽腫	—
心不全発症における機械的負荷の多様性? 機械的負荷分予応答機構と新規治療法	2007年度～2009年度	成瀬 直治(NARUSE, Keiji) 岡山大学・大学院・医学部・総合研究科・教授 (40252233)	Ca2+オーバーロード Ca2+ハンドリング NO産生 Na+ チャネル チャネルトランスポーター トランスポーター トランスレーショナルリサーチ メカノセンサー 大動脈結核モデル 心不全 心機能 心筋細胞 心肥大 心血管細胞の機械的受容機構 血行動態負荷	医用生体工学・生体材料学	基礎研究(A)	岡山大学	49,400,000	近年、肥太の分子メカニズムが解明されつつあるが、臨床的に経験される肥太は、心負荷の機械的・時間的に依存した多様な応答であり、一元的な現象ではない。本研究では、心不全発症における筋形質膜のCa <sup>2+</sup> 輸送体の制御機構を解明するトランスレーショナルリサーチを展開し、実際の臨床で見られる機械的負荷様式が多様な心不全に適用できるCa <sup>2+</sup> ハンドリングを修正治療として新規治療法として開発することを目的とする。	—	—
アルツハイマー病のシステム解析のための分子プローブの開発 新しい画像診断法の構築	2007年度～2009年度	佐治 英郎(SAJI, Hideo) 京都大学・薬学研究科・教授 (40115853)	アルツハイマー病 トランスレーショナルリサーチ 分子イメージング 放射線 放射線画像診断 画像診断 癌	放射線科学一般放射線科学	基礎研究(A)	京都大学	49,920,000	アルツハイマー病の脳病態を分子レベルで解明するため、本疾患の神経病理学的なイベントに關する複数の生体分子を標的とし、これらを高感度に描出する放射性分子イメージングプローブを開発した。インビトロ、インビボでの評価から、各プローブの早期診断、進行度診断、薬物治療の効果判定に向けて有用な知見を与えた。開発した分子イメージングプローブを活用することで、アルツハイマー病の新規臨床画像診断法の構築が可能となった。	—	—
神経芽腫臨床試験を基盤とした基礎医学的研究およびトランスレーショナルリサーチ	2007年度～2009年度	金子 道夫(KANEKO, Michio) 筑波大学・大学院・人間総合科学研究科・教授 (60152807)	ALK遺伝子 ALK遺伝子 MYCN遺伝子 アレイCGH グループタディ ゲノム解析 トランスレーショナルリサーチ 中央診断予後予測 小児腫瘍学 染色体欠失 神経芽腫 臨床試験	小児外科学	基礎研究(A)	筑波大学	47,580,000	日本神経芽腫スタンディグループによる高リスク群対象の第II相臨床試験に、61症例が登録され、現在、プロトコル治療終了後の臨床経過を追跡中である。余剰抗体を用いた付随研究等のトランスレーショナルリサーチを行い、全ゲノム的スクリーニング、遺伝子発現スクリーニング、ALKをはじめとする特定の遺伝子の発現・増幅分析を実施した。これら本研究の実績は、将来への学術的遺産である。	—	—
プロテアーゼ反応を介する生体防御システム制御の分子基盤の解明と臨床応用への展開	2007年度～2009年度	山本 健二(YAMAMOTO, Kenji) 九州大学・大学院・薬学研究科・特任教授 (40091326)	トランスレーショナルリサーチ プロテアーゼ 免疫学 がん 癌 発現制御 薬理学 蛋白質	機能系基礎科学	基礎研究(A)	九州大学	50,050,000	本研究は、生体防御システムにおけるプロテアーゼ反応の意義および作用機序を、宿主と病原体の両方のプロテアーゼの視点に立って包括的に解明することを目的とした。得られた成果は以下の通りである。(1)宿主エンドリソソーム系酵素カテプシンE(CatE)のマクロファージおよび樹状細胞における異なる機能と制御機構。(2)CatE欠損によるオートファジーシステムの破壊。(3)CatE発現量と癌性腫瘍の発症・転移度との逆相関性。(4)CatEによる癌細胞特異的増殖抑制。(5)CatEの特異的な阻害剤ならびに活性化剤の開発。(6)シンジリ菌感染による動脈硬化や早期低体重児出産の亢進機序の解明。(7)本菌由来の病原性酵素Gingipainsを阻害する二元的阻害剤の開発、等々である。	—	—
看護理工学を基盤としたトランスレーショナルリサーチシステムの構築とその評価	2007年度～2010年度	真田 弘美(SANADA, Hiromi) 東京大学・大学院・医学系研究科・教授 (50143920)	トランスレーショナルリサーチ 看護技術 看護理工学 看護理学	基礎看護学	基礎研究(A)	東京大学	45,890,000	本研究は、看護理工学という新しい視点から看護技術を開発し、臨床研究を迅速に行うために、看護系大学と病院とのコラボレーションを担うコーディネーターを育成するという看護学独自のトランスレーショナルリサーチのシステムを構築し、その評価を行うことを目的とした。看護理工学に基づく新たな看護技術の開発、トランスレーショナルリサーチコーディネーター育成プログラムの開発と評価、およびトランスレーショナルリサーチが看護の質に及ぼす影響の検討を行い、臨床で活用しやすい研究成果の公表・共有形式と新たな情報技術の浸透性や活用可能性に関する知見を得た。	—	—

CRPの動脈硬化・心筋梗塞への作用の解明とトランスレーショナルリサーチの展開	2007年度 ～2009年度	箱 江林(FAN, JIANGLIN) 山梨大学・大学院・医学工学総合研究部・教授 (60272192)	C-反応蛋白 CRP トランスジェニック トランスレーショナル研究 マクロファージ 冠状動脈硬化 動物モデル 動脈硬化 危険因子 心筋梗塞 心血管疾患 炎症 遺伝子改変ウサギ 遺伝子改変動物 高脂血症	人体病理学	基礎研究(B)	山梨大学	16,640,000	我が国の死因30%を占める心筋梗塞や脳卒中といった動脈硬化性疾患の分子病態解明は、国民の健康やQOLを向上させる上で重要な課題である。本研究では心筋梗塞の発症にも関与している高脂血症マウスであるO-反応性蛋白の生理機能および動脈硬化の発症における役割について新たな知見を得るためトランスジェニックマウスを用いて検討を行った。O-反応性蛋白が動脈硬化の発症を直接に促進することは認められないものの、動脈硬化の進展に有用な診断指標としての意義を明らかにした。また、O-反応性蛋白はハルーン障害により誘導された血栓の形成を促進していることが認められた。				
心筋細分化・再生と肥太の情報伝達機構解明とトランスレーショナルリサーチ	2007年度 ～2008年度	長谷川 浩二(HASEGAWA, Koji) 独立行政法人国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 臨床研究部・部長 (50283594)	iPS細胞 p300 トランスレーショナルリサーチ 再生医学 再生医療 分化 循環器・高血圧 心不全 心筋細胞 肥太 転写因子	循環器内科学	基礎研究(B)	独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)	18,720,000	心不全のより根本的治療を確立するためには、心筋細胞情報伝達の最終到達点である核内の共通経路を標的とした治療法を確立する必要がある。我々は内因性ヒストンAセチル化酵素(HAT)活性を有するp300とGATA転写因子群の専有(p300/GATA経路)が心不全発症における遺伝子発現調節に極めて重要であることを示した(Mol Cell Biol 2003; 23: 3593-606, Circulation 2006; 113: 679-90)。本研究においては、p300によるGATA4のアセチル化部位を特定し(Biol Chem. 2008;283:9828-35)し、またp300の特異的アセチル化阻害作用を持つクルクミンが心不全の進行を抑制することを高血圧性心疾患ならびに心筋梗塞後の2つの慢性心不全マウスモデルにおいて証明した(J Clin Invest 2008;118:868-878)。一方、心筋細胞の脱落が激しい末期心不全の根本的な治療には心筋再生療法が必須である。我々は、多分化能と無限増殖能を持つ胚性幹(ES)細胞において、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるトリコスタチンA(TSA)による刺激が、ヒストン転写因子GATA4をアセチル化し、心筋分化効率を著しく上昇させることを見出した(J Biol Chem 2005; 280: 19892-8)。本研究においては、マウス胚性幹(ES)細胞においてCytosin dependent kinase (CDK) 9の転写調節因子GATA4と結合し、その分化に関与していること(2007年11月, American Heart Associationにて発表)、ES細胞の分化過程で発現が上昇するmiRNA-1がCDK9の翻訳抑制を通じて心筋分化を抑制しているという新たな知見を得た(Circ J in press)。ES細胞と同様の多分化能と無限増殖能を持つ人工多能性幹(iPS)細胞において心筋分化システムを確立し、iPS細胞の核間には大きな分化効率の差異が存在すること、心筋分化効率極めて低いiPS細胞株でもTSAにより、著明に心筋分化が亢進することを見出した(2008年 Regenerative Medicine & Stom Collで発表)				
アデニンによる心不全診断・治療におけるトランスレーショナル研究	2007年度 ～2008年度	北風 政史(MASAFUMI, Kitakaze) 国立循環器病センター(研究部)臨床研究開発部・部長 (20294069)	アデニン トランスレーショナル研究 循環器病学 心不全 心不全治療 心不全診断 臨床試験	循環器内科学	基礎研究(B)	国立循環器病センター(研究所)	18,850,000	心不全・心臓虚血障害の形成に至る過程に深く関与する生理物質アデニンに着目し、その病態における役割・治療への応用を検討した。結果、アデニンが複数あるアデニン受容体を持って、別個に心不全の病態改善に関与していることが明らかになった。さらにアデニンの心保護作用を臨床応用すべく、心不全患者でのアデニンのおよびその合成酵素量の測定を行い心不全筋での発現上昇を確認し、心臓からのアデニン産生の重要性を明らかにした。さらにポリソムム化アデニンによる心筋虚血障害改善作用を示し、アデニン産生増強剤とあわせてアデニンの心不全治療にむけた臨床応用への基盤を確立した。				
小児の固形癌への革新的遺伝子治療法となる増殖制御型アデノウイルスの開発	2007年度 ～2009年度	小舘 健一郎(KOSAI, Kenichiro) 鹿児島大学・大学院・歯学部総合研究所・教授 (90301663)	ウイルス トランスレーショナルリサーチ バイオテクノロジー 癌 遺伝子	小児科学 小児科	基礎研究(B)	鹿児島大学	18,330,000	「多因子で精密に癌を特異化可能な増殖制御型アデノウイルス」(m-CRA)に関し、以下の成果を得た。 1.小児固形癌へのSurv.m-CRAの開発 mutant EBの発現を他のプロモーター(Osteocalcin)に置換した新型Surv.m-CRA(O)は、治療効果を減らす事なく、癌(骨肉腫や前立腺癌)特異性が向上した。 2.新たなm-CRAの開発 染色体異常に関連する4つの新規のm-CRA治療薬を開発し、骨肉腫や小児がんを含む種々の癌治療に有効であることが分かった。				
生体適合性ポリマーによる高潤滑型関節機能改善剤の基礎的検討	2007年度 ～2009年度	茂呂 徹(MORO, Toru) 東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (20302698)	トランスレーショナルリサーチ ナノバイオ バイオテクノロジー 医療・福祉 生体材料	整形外科	基礎研究(B)	東京大学	17,940,000	変形性関節症は、中高年者の生活の質を低下させ、生活寿命を短縮させる重大な生活習慣病であり、治療法を確立することは緊急の課題である。われわれはこの問題の解決のため、高潤滑性を有する生体適合性ポリマーを関節内に投与する治療法を創案した。本研究では、この治療法を確立するため、効率的に効果を発揮するための最適な重合条件を探索した。また、この生体適合性ポリマーを用いて摩擦試験を行い、従来のアルコハル酸剤と比較して顕著に摩擦係数を改善することを明らかにした。さらに、これらの試験系で条件を絞り込んだ高潤滑型関節機能改善剤をマウスOAモデルに用い、OAの発症・進行を抑制することを明らかにした。以上の結果は、生体適合性ポリマーによる高潤滑型関節機能改善剤実用化へ向けた基礎的検討を推進するための確信を得るに十分な結果であった。				
細胞移植を用いない新規再生インプラントの戦略的研究	2007年度 ～2009年度	高戸 毅(TAKATO, Tsuyoshi) 東京大学・医学部附属病院・教授 (90171454)	Colla1GFP siRNA インクジェットプリンター シグナル伝達 トランスレーショナルリサーチ ナノ送達システム 三次元造形法 人工骨 再生医学 再生医療 化合物スクリーニング 化合物デリバリーシステム 移植・再生医療 骨再生 骨再生インプラント 骨再生療法 骨分化シグナル	外科系歯学 歯科 歯学	基礎研究(B)	東京大学	18,200,000	本研究の目的は、再生医療の3本柱である「細胞源・足場・シグナル」のうち、シグナル・足場を改善し、細胞移植を補強あるいは代替する新しい骨再生システムを開発することである。次世代型ナノ送達システムと生体材料を用い、高潤滑の細胞において骨形成性細胞内シグナルを活性化させることで、細胞を移植することなく骨再生を誘導することに成功した。併せて三次元造形法による患部適合型人工骨の作製法を開発した。				
眼循環のトランスレーショナルリサーチによる糖尿病網膜症の新しい治療法の開発	2007年度 ～2008年度	長岡 泰司(NAGAOKA, Taiji) 旭川医科大学・医学部・講師 (0033691)	トランスレーショナルリサーチ 一酸化窒素 微循環 糖尿病 網膜症 血管内皮機能	眼科学	若手研究(A)	旭川医科大学	13,520,000	眼循環のトランスレーショナルリサーチを実践すべく基礎および臨床研究を行った。まず、旭川医科大学にブタ抽出血管を用いたin vitro実験系を国内で初めて構築し、網膜血管への薬物の直接作用とメカニズムについて検討した。また、ネコを用いたin vivo生体実験系では、非侵襲的に網膜血管内皮機能を評価できる可能性を示した。臨床研究では、2型糖尿病患者の眼循環動態についての詳しい検討を行った。				
メタボリックシンドロームにおける血管-代謝調節ネットワーク	2006年度 ～2007年度	眞鍋 一郎(MANABE, Ichiro) 東京大学・医学系研究科・科 学技術振興特任教員 (70359628)	Atherosclerosis Cardiovascular disease Diabetes mellitus KLF5 Metabolic syndrome Transcriptional regulation Translational research トランスレーショナルリサーチ メタボリックシンドローム 動脈硬化 循環器・高血圧 糖尿病 転写調節	循環器内科学	基礎研究(B)	東京大学	16,730,000	本研究計画では、メタボリックシンドロームの進展と、その臨床的帰結として最も重要な動脈硬化発症の分子機構について、血管と代謝調節の両者に関してストレス応答に対する転写ネットワークの観点から横断的に研究を行ない、代謝ストレスなどの慢性的ストレスや慢性炎症状態がどのようにメタボリックシンドロームから動脈硬化性疾患を惹起するのかを明らかにすることを目的とする。さらに、転写ネットワークに対して作用する血管疾患及びメタボリックシンドロームへの治療戦略の開発を行う。そのために、代謝調節の機能とストレス応答を制御するKLF5を中心とした転写調節ネットワークの解析を行い、KLF5が代謝ストレスに応じてエネルギー消費を抑制していることを明らかにした。KLF5プロモーターマウスは高脂肪食飼育に対してメタボリックシンドロームを呈しにくく表現型を呈するが、このメカニズムとして骨格筋細胞におけるKLF5の機能が重要である。KLF5の転写制御機構に関して、翻訳後修飾であるSUMO化がKLF5機能のスイッチングに重要であることを見出した。SUMO化によってKLF5と相互作用するコレレムレタの入れ替えが、このことが遺伝子発現を制御する。さらに、KLF5とPPAR $\delta$ との相互作用が重要なことを見出した。この相互作用がKLF5ネットワークの機能調節に重要であること、またPPAR $\delta$ のアゴニストを用いることによってKLF5の阻害SUMO化を促進し、KLF5機能を修飾できることを明らかにした。				
乾燥症に必要な表皮Stat3活性化の機序および表皮免疫細胞間コミュニケーションの解析	2006年度 ～2007年度	佐野 栄紀(SANO, Shigetoshi) 高知大学・医学部・教授 (80273621)	Epidermis-immunocyte crosstalk IL-6 Stat3 Stat3 inhibitor Stat3阻害薬 Th17細胞 Th17 トリンパ球 gp130 new therapy psoriasis transgenic mouse translational research トランスジェニックマウス トランスレーショナルリサーチ 乾燥新治療法 表皮・免疫細胞間コミュニケーション	皮膚科学	基礎研究(B)	大阪大学 高知大学	17,750,000	我々は、乾燥のモデルマウスを用いた系を用いてStat3活性化が発症に必要な条件であることを明らかにした。また、乾燥症に表皮角化細胞とT細胞の相互作用が必要であることも示した。本研究において乾燥様皮膚症部位をreal-time RT-PCRにて検討したところIL-17IL-23IL-22のmRNAも、無疹部に比べ高発現していることが明らかになった。同様の事実はヒト乾燥症皮膚症、血清にも認められておりTh17が乾燥の発症に関与していることを示唆している。最近、Th17細胞から分泌されるIL-22が表皮角化細胞のStat3を活性化すると報告された。そこで表皮のStat3の活性化を阻害することが治療法となりうるかを検討するため、低分子のStat3阻害薬STA21を用いた。STA21はヒト扁平上皮癌細胞の増殖を阻害でき、Stat3の標的分子c-myc,cyclinD1の転写を抑制していた。さらにSTA21の局所投与によりモデルマウスに発症する乾燥様皮膚症を抑制できたことより、表皮のStat3シグナルを阻害することが新たな乾燥治療法となりうることを強く示唆した。IL-6受容体であるgp130刺激下でStat3が有意に活性化するマウス(gp130F759)は関節炎を自然発症することが知られている。我々はこのマウスを用いて乾燥様皮膚症を誘導すると、近接する関節に炎症が発症することを発見した。臨床的に、関節症性乾燥の皮膚と関節症状の関連につきヒントを与えている。我々の研究は、疾患モデルマウスを用いることによって臨床応用へ直結できるトランスレーショナルリサーチとして有用なモデルを提供できたものであり、将来的には社会へ大いに貢献できるものと考えられる。				
心筋血管再生治療のための新しい生体内遺伝子発現イメージング法の確立と応用	2006年度 ～2008年度	犬伏 正幸(INUBUSHI, Masayuki) 独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員 (70399830)	トランスレーショナルリサーチ レポーター遺伝子 再生医療 分子イメージング 小動物(ラット) 循環器 心臓(心筋) 心臓(虚血性心疾患) 核医学(PET/SPECT) 画像診断学(放射線診断学、核医学) 虚血性心疾患 血管再生 血管新生 遺伝子治療 遺伝子発現 遺伝子発現イメージング	放射線科学 放射線科	基礎研究(B)	北海道大学 独立行政法人放射線医学総合研究所	17,260,000	近年、虚血性心疾患に対して、血管新生因子を発現する遺伝子を投与することによって血管を再生させる血管新生遺伝子治療の研究が活発に行われている。しかしこれまで治療遺伝子の発現部位や量を生体内で確認することができず、治療効果を正確に評価することが困難であった。本研究では、治療遺伝子の発現を生体内で画像として捉える方法を確立し、さらに幹細胞/前駆細胞の細胞移植治療における移植細胞の追跡への応用を試みた。				

乳癌と周囲微小環境相互作用を標的とした癌の増殖および転移抑制治療に関する研究	2006年度 ～2007年度	日下部 守昭(MORIAKI, Kusakabe) (財)動物繁殖研究所・実験動物研究センター・主要研究員 (60153277)	anti-cancer treatment cell-cell interactions extracellular matrix immunotherapy pathology surgery tenascin translational research テネニン トランスレーショナルリサーチ 外科 抗体治療 生体分子 病理学 細胞外マトリックス 細胞間相互作用	外科学一般	基礎研究(B)	(財)動物繁殖研究所	16,810,000	癌細胞と周囲間質細胞との相互作用は、癌の成長、浸潤、転移に重要な役割を担っている。細胞外マトリックス(TNC)とテネニン誘導因子(TIF)は、この相互作用を調整する細胞外環境調整因子として重要である。本実験の目的は、癌の周囲微小環境を標的とした癌の成長を抑制する抗体治療法を確立することである。そこで本実験では、癌細胞にトランスラシド素(A431)、ヒトマーカー細胞(A375)、ヒト乳癌細胞(KPL1、KPL3C、KPL4)の増殖、TNC遺伝子発現、EGF遺伝子発現に対する間質因子の影響について解析し、更に、ヒト卵巣癌細胞(2008)、A431、A375、KPL4をヌードマウスに移植した腫瘍に対する抗TNC抗体及び抗TIF抗体の腫瘍成長抑制効果を行った。その結果、以下のことが分かった。(1)間質細胞由来の活性因子(MF: TIFを含む)は、培養下でTNCを産生しない癌細胞(A431、KPL4)のTNC遺伝子発現を誘導するが、自律的にTNCを産生しているA375のTNC発現を抑制した。(2)MFsは、KPL4に対して、TNC遺伝子と共にEGF遺伝子の発現を誘導した。(3)癌細胞の増殖に関して、A431、KPL1、KPL3C及びKPL4では、作用の強弱はあるものの、MFsは、増殖を促進したが、A375では、この影響を受けなかった。(4)腫瘍成長抑制実験では、両抗体とも利用したヒト癌細胞由来の腫瘍の成長を抑制した。このことより、生体内では、TNCとTIFは、腫瘍成長における癌細胞と周囲間質細胞の相互作用に重要な役割を担っている分子であることが示された。以上、本実験の結果はTNCとTIFが、がん細胞と周囲間質細胞間の相互作用において中核的役割を担っていることを示している。また、これらの分子を標的とした抗体治療は、腫瘍成長阻害に効果的な手段であると考えられる。
加齢黄斑変性に対する新規治療法の開発-ナノテクノロジーによる創薬および黄斑再生-	2006年度 ～2007年度	玉置 泰裕(TAMAKI, Yasuhiro) 東京大学・医学部 附属病院・准教授 (20217178)	VEGFR2 age-related macular degeneration chorioidal neovascularization genome microarray chips immunotherapy photodynamic therapy polyion complex micelle ナノテクノロジー トランスレーショナルリサーチ ナノバイオ マイクロアレイ 光線力学療法 免疫学 加齢黄斑変性 特異的免疫賦活化療法 移植・再生医療 脈絡膜新生血管 高分子モデル	眼科学	基礎研究(B)	東京大学	16,920,000	脈絡膜新生血管(CNV)により惹起され、急激な中心視力の低下を来す加齢黄斑変性は、欧米では中途失原因の第一位を占め、本邦においてもその患者数が急増している。本研究では加齢黄斑変性の新規治療法の確立を目的として、以下の検討を行った。まず、高分子モデルを用いた光線力学療法(PDT)のサリに対する安全性を評価する目的で、サリに臨床使用されているベルテポドリンおよび高分子モデルを用いたPDTを行い、PDT前および1週間後(1週間後)に造影検査、および黄斑部機能の変化を黄斑部前向散光電図により測定した。その結果、高分子モデルによるSPDTは、CNV阻害効果が高いだけでなく、正常な網脈絡膜循環および黄斑部網膜機能に対する影響が通常のPDTよりも少なく、安全性が高いことが示された。次に、マウスCNVモデルを用いてVEGFR2をターゲットとした特異的免疫賦活化療法を行い、免疫担当細胞である細胞障害T細胞が実際にVEGFR2含有細胞に対して殺傷効果があるか否かを検討した。治療後1日から6ヶ月にわたり蛍光眼底造影検査を行いCNVの閉塞効果が高いこと、さらに、免疫組織学的検討によりCNV内のVEGFおよびVEGFR2発現、またVEGFR2発現細胞への細胞障害T細胞の発現が実際に生じていることを確認した。さらに、黄斑部で特異的あるいは高いレベルの発現が認められた遺伝子の全長cDNAをそれぞれ単離した。このためにアカゲザル網膜からtotal RNAを単離後、mRNAを精製し、アカゲザル網膜cDNAライブラリーを作成した。マウスのホモログを単離し、マウスの網膜でも発現しているin situハイブリダイゼーションを行うと、マウス網膜でも発現しているクローンを優先的に解析し、いくつかの遺伝子がサリ黄斑部でも発現していることが確認された。
角膜内皮再生治療法の開発	2006年度 ～2008年度	西田 幸二(NISHIDA, Koji) 東北大学・医学系研究科・教授 (40244610)	トランスレーショナルリサーチ 再生医学 移植・再生医療 細胞・組織 臨床	眼科学	基礎研究(B)	大阪大学 →東北大学	18,080,000	ヒト角膜内皮から作製したヒト培養角膜内皮細胞シートは、機能的に角膜内皮機能を補完できた。さらに、spheroid培養することで自己複製可能な未分化細胞を得ることに成功した。また移植用キャリアシートとして、アテロコラーゲンおよび新規閉塞剤を選定した。さらにトランスジェニックマウスを用いた解析によって、眼組織中に内皮細胞源となる未分化能を有する細胞を単離することに成功した。マイクロアレイ解析によって、複数の角膜内皮細胞増殖因子候補を絞り込むことに成功した。
細胞分裂制御遺伝子分子を標的とした口腔癌の診断と治療への応用	2006年度 ～2007年度	時野 隆至(TOKINO, Takashi) 札幌医科大学・医学部・教授 (40202197)	cell cycle checkpoint drug sensitivity microtubule inhibitor translational research ubiquitinase チェックポイント トランスレーショナルリサーチ ユビキチンリガーゼ 微小管阻害剤 細胞周期 薬剤感受性	外科学歯学	基礎研究(B)	札幌医科大学	17,750,000	1.OHFRと相互作用するタンパクの同定・解析 OHFRはRINGドメインを有するE3ユビキチンリガーゼであり、細胞が微小管阻害剤に暴露された際に染色体凝縮を遅らせる機能をもつ、新規のユビキチンチェックポイント分子であるがん細胞の微小管阻害剤感受性を規定するOHFRの生理的機能やその分子機構についての詳細は不明である。本研究では、OHFRの分子機能を明らかにする目的で、酵母ツーハイブリッド法を用いたOHFRの結合タンパクの同定を行った。その結果、標的の分解を誘導する一般的なE2ユビキチン結合酵素に加え、標的の分解を誘導しないE2酵素群がOHFR結合タンパクとして単離された。一方、OHFRのFHATドメインに結合する新規タンパクとしてgaad34が同定された。ドセタキセル存在下においてOHFRの一部は核から細胞質へ移行することによってgaad34と共に高濃度のOHFRの局在変化の後に細胞死が誘導された。これらの結果は、gaad34とOHFRが分岐期ストレスに反応して協調的に細胞死を促す機能を持っていることが示唆された。 2.OHFRがNF-κBシグナル経路に及ぼす阻害的効果 次にOHFRによる転写抑制に着目し、マイクロアレイ解析によりOHFRがNF-κBシグナル経路の制御に関わっていることを見出した。NF-κBの標的分子の一つであるIL-8が、OHFRにより抑制されていることを見出した。IL-8のmRNAおよびタンパク質レベルは、OHFRの過剰発現により抑制された。OHFRを過剰発現させた大腸癌細胞株HCT116細胞の培養上清でヒトさい帯静脈血管内皮細胞を処理すると、HUVECの遊走が減少した。本研究は、NF-κBシグナル伝達系の制御因子としてのOHFRの機能を初めて示すものであり、この機能によりOHFRが口腔癌の抑制に寄与している可能性が示唆された。
子どものヘルスプロモーション促進への基礎教育における外来看護実習と外来看護の構築	2006年度 ～2009年度	及川 郁子(OIKAWA, Ikuo) 聖路加看護大学・看護学部 教授 (00185174)	トランスレーショナルリサーチ ヘルスプロモーション 基礎教育 外来 外来看護 外来看護実習 子ども 実習看護プログラム 実践評価 小児看護 小児看護学 小児看護学実習 看護プログラム 看護基礎教育	臨床看護学	基礎研究(B)	聖路加看護大学	17,420,000	本研究は、子どもが自分の身体や健康に関心をもつことができるように、「診察」「吸入」「点滴注射」「血液/採血」「予防接種」について、その理由と実際のやり方などを、実物・モデル教材を用いて外来看護師と看護学生が協働して実施し評価したものである。子どもたちは興味を持って積極的に取り組み、積極的に参加した看護学生は子どもに説明することの大切さなどに気付いていた。また、看護学生は補助的に関わりながら子どもたちの学びや健康教育の現場について理解を深めることが出来ていた。これらの結果をもとに、外来看護師が子ども向けの健康教育プログラムの具体的提案や、看護学生の外来実習の方法について検討した。
免疫バランス制御を考慮した癌ワクチン・細胞治療の開発とその応用	2006年度 ～2007年度	西村 孝司 北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 (30143001)	CTL Th1 Th1細胞治療 Th2 がんワクチン療法 サイトカイン トランスレーショナルリサーチ ワクチン 免疫バランス 免疫学 樹状細胞 癌 癌抗原		特定領域研究	北海道大学	11,200,000	(1)昨年度は基礎的研究において癌抗原タイプ1型免疫を活性化させるOpGを用いたOpGワクチン治療法を確立した。そこで今年度はOpGとNY-ESO-1癌抗原タンパクを用いた臨床研究の開始を目標にした。北大病院にて倫理委員会承認を得て、エンロールを開始したところ1症例のエンロールが得られヒトOpGワクチン療法を実施することができた。ワクチン投与2回目後、PBMCを用いてIFN-γのELISPOT Assayを指標にヘルパーT細胞の免疫活性性能を検討したところ、部位にNY-ESO-1ペプチドに反応しIFN-γを産生した。これらのことは臨床においてもOpGワクチン治療法が有用である可能性を示している。今後さらにエンロールを重ねていく予定である。 (2)昨年度の基礎的研究でTh1細胞アジュバント治療法が、有用な抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。このTh1細胞アジュバント治療法の臨床への適応拡大を考慮し、今年度は放射線治療との併用治療を検討した。その結果、免疫治療、放射線治療のどちらにも耐性を示す上皮癌HLA-DOVAは併用治療により拒絶することができ、さらに併用治療したときにのみ特異的CTLの誘導が相乗的に増強された。さらにこれらの癌特異的Th1細胞を用いた基礎的研究を臨床に応用するために癌抗原Survivin、NY-ESO-1のHLA class IIエペプチドの同定に取り組んだ。癌抗原プロテインを用いて癌抗原特異的Th1細胞を誘導することができ、それらTh1細胞を用いてSurvivinのHLA class II結合性ペプチドと4種類の異なるHLA class IIに結合する、NY-ESO-1の15merペプチド領域を同定した。これらの発見はヒトのTh1細胞アジュバント治療を可能にするものと考えられた。
細胞内シグナル伝達経路の人為的制御による癌免疫療法の強化	2006年度 ～2007年度	秋山 泰森 東京大学・医科学研究所・講師 (50327665)	NF-kappaB シグナル伝達 トランスレーショナルリサーチ 免疫学 制御性T細胞 樹状細胞 癌 癌免疫 細胞・組織 細胞分化 胸腺 自然免疫		特定領域研究	東京大学	11,200,000	TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6)は細胞表面セプタールからのシグナルを伝達し、転写因子を活性化することで獲得免疫応答や自然免疫応答を制御する分子である。申請者はTRAF6に依存した細胞内シグナル伝達系的人為的に制御することで免疫療法を強化することを目標としている。本研究課題では樹状細胞の人為的活性化による癌免疫誘導の強化と制御性T細胞の人為的抑制による宿主癌免疫応答の強化を目指した基礎的検討を行った。ある種の癌の内部には制御性T細胞が多く集積しており、その結果癌免疫応答は制御性T細胞により抑制されることが知られている。すなわち制御性T細胞の分化を抑制することで、宿主の癌免疫応答が強化される可能性がある。そこで本年度は制御性T細胞の分化におけるTRAF6シグナルの役割を明らかにした。TRAF6欠損マウスでは胸腺内制御性T細胞の分化が大きく抑制された。その異常がT細胞やその前駆細胞に固有の異常であるかどうかを決定するために、TRAF6欠損マウスおよび野生型マウスから造血幹細胞を含む胎肝細胞を調製し、両者を共線照射したRA2欠損マウスへ移植した。その結果、TRAF6欠損マウス由来造血幹細胞からの制御性T細胞分化は野生型に比べて大きく抑制された。すなわちTRAF6が関与するシグナルは制御性T細胞の前駆細胞で機能することで、制御性T細胞の分化を制御していることが証明された。この結果は、T細胞やその前駆細胞において機能するTRAF6シグナルを抑制することにより、制御性T細胞の分化を抑制することが可能であることを示している。今後は、その機構を利用して癌免疫応答を強化する方法の開発へと展開したい。
リポソーム化ビスファスフォネートによる血管新生を介したがん治療戦略	2006年度 ～2007年度	小野 真弓 九州大学・薬学研究所・教員 教授 (80128347)	IL-1 がん がん治療 サイトカイン トランスレーショナルリサーチ ビスファスフォネート マクロファージ 炎症 血管新生		特定領域研究	九州大学	10,600,000	血管新生はがんの発症から増大、転移、浸潤などの悪性進展に深く関与している。近年がんの発症に慢性炎症が関与することが報告されている。又がん細胞と間質の相互作用ががんの増大に寄与していることも重要な観念に定まっている。我々ががんの増大および血管新生を標的とする新しい治療戦略としてがんの間の炎症反応と浸潤マクロファージに注目して研究を続けている。現在までに炎症サイトカインであるIL-1βを用いたマウス角膜での血管新生の系や、IL-1βを高発現している肺癌細胞移植モデル系を駆使してIL-1βが血管新生やがんの増大を誘導すること、これらはマクロファージの浸潤と関与していることを明らかにした。本研究では腫瘍細胞マクロファージを標的とする目的でリポソーム化ビスファスフォネートと選択的COX2阻害薬、キキメサソリン、NF-κB阻害剤を用いた。特にIL-1β高発現細胞により誘導されるがん移植モデル系ではこれらの薬剤により、腫瘍増大や血管新生の抑制が観察された。特にビスファスフォネート阻害剤のリポソーム化はマクロファージの炎症の薬剤により、阻害マウス血中のマクロファージ数の減少を観察すると同時にビスファスフォネートを低濃度で投与が可能であることを示した。またin vitro、in vitroにおいてもIL-1βはNF-κBの発現を誘導することによって血管新生関連因子(IL-8、VEGF、MMP-9)およびマクロファージの活性化因子(MOP-1)の発現が亢進されることを示した。またこの発現亢進はNF-κB阻害剤により抑制されることを観察した。

新規クロマチンインシュレートを搭載した遺伝子治療ベクターの開発	2006年度～2007年度	久米 晃啓 自治医科大学・医学部・准教授 (10264293)	ゲノム トランスレーショナルリサーチ 癌 移植・再生医療 遺伝子	特定領域研究	自治医科大学	10,600,000	クロマチンインシュレートは、近傍遺伝子に対する干渉を防ぐとともに、ヘテロクロマチン化を阻止して当該遺伝子の発現を安定化するシスエメントである。標的細胞に導入した治療用遺伝子の発現維持と、ベクター挿入変異・発癌リスクの低減を目的として、ヒト19番染色体末端部近接(AAVS1領域)のインシュレート利用を試みた。(1)部位特異的組み込みによるインシュレート利用/アデノ/腺ウイルスのRep蛋白はAAVS1領域にゲノムを組み込む働きをもつが、この領域には癌関連遺伝子がなく安全であり、しかもインシュレートを配列を有するため治療用遺伝子を組み込むのに好適である。間質幹細胞株UEET1へのヒト凝団第IX因子遺伝子導入に際して一過性にRepを働かせ、一定の頻度(6/58)でAAVS1領域への組み込みがみられたが、第IX因子発現は長続きしなかった。AAVS1領域への遺伝子組み込みに伴って大半のクロマチンインシュレートの配列が破壊され、プロモータのCpG配列が広範にメチル化されていたことが原因と考えられた。単独にRepを用いてAAVS1領域に遺伝子を組み込むアプローチには限界がある。(2)インシュレートを搭載ベクターAAVS1インシュレートをGFP発現カセットの高端にそれぞれ向きを変えて配置し、インシュレートを合わせて5種類のレトロウイルスベクターを構築した。天々のコンストラクトで遺伝子導入したK562白血病細胞クローンを選出し、GFP発現の推移を1年以上観察した。インシュレートを3/11)に比べ、インシュレートを挿入と中等度以上の発現を維持する率は向上し、インシュレートの向きによる違いも見られた(5/11, 4/10, 9/11, 5/10)。クロマチン開閉3セクトロメア測定の向きをもつインシュレートを前後を挿入したものが最も成績が良く、さらに改良を加えれば実用性が向上すると考えられる。	
多因子疾患糖尿病のトランスレーショナル研究支援動物実験システム	2005年度～2007年度	大西 保行(YOSUYUKI, Ohnishi) (財)実験動物中央研究所・実中研・バイオメディカル研究所・室長 (70201382)	2型糖尿病 IRS-2 PPAR TRS-2 insulin resistance strain translational research type 2 diabetes インシュリン抵抗性トランスレーショナル研究 ノックアウトマウス 体外受精 実験動物 糖尿病 系統 系統育成 自然交配 遺伝的背景	実験動物学	(財)実験動物中央研究所	41,210,000	本研究目的は多因子疾患である2型糖尿病のモデルマウスの開発、系統化および特性検索を通じ、基礎研究から臨床研究への橋渡しとなる動物実験システムを確立することにある。本研究ではIRS-2欠損マウス、IRS-1欠損マウス、PPAR $\gamma$ 欠損マウスなど多くの糖尿病モデルマウスの系統化および複合化を製作したが、その中でも特にC57BL/6Jへ系統化したIRS-2欠損マウス(B6J-IRS-2KO)について中心的に研究を進めてきた。最初にB6J-IRS-2KOマウスの日齢変化を検討したところ、10週齢で糖尿病を発症するオリジナルの交雑系(B6J $\times$ CBA)よりも6週齢という早期に発症することを示した。次に生産環境の因子として、自然交配および生殖工学的的手法(IVF-ET)で作製したB6J-IRS-2KOマウスの表現型を検討した。その結果、B6J-IRS-2KOマウスはどちらの方法で生産してもその表現型は同じであることが示された。さらに、飼料の因子として脂肪含有量を従来の5%対照とし、10%および15%の飼料をB6J-IRS-2KOマウスへ負荷した。その結果、10%飼料負荷ではインシュリン抵抗性が、15%飼料負荷ではインシュリン抵抗性と耐糖能障害の両方が悪化し、脂肪負荷の程度に応じた病態の悪化が認められた。一方、B6J-IRS-2KOと同様に異性交配によって異なる種類の交配の飼料負荷によるIRS-2KO(129-IRS-2KO)の耐糖能およびインシュリン抵抗性をB6J-IRS-2KOマウスと比較した。その結果129-IRS-2KOマウスの耐糖能障害はB6J-IRS-2KOよりも悪化している反面、インシュリン感受性が良く、野生型よりもインシュリン抵抗性は強いものの、全体的な水準はB6J-IRS-2KOの野生型と同じであった。	
分化最適化させた骨髄間質細胞と人工マトリックスを用いた骨髄及び末梢神経損傷の治療	2005年度～2007年度	鈴木 義久(SUZUKI, Yoshihisa) (財)田附興風会・医学研究所・第3研究部・研究主幹 (30243025)	bone marrow central nerve peripheral nerve regeneration spinal cord トランスレーショナル ペプチド マトリックス 中枢神経 再生 再生医療 末梢神経 神経幹細胞 移植・再生医療 骨髄 骨髄	形成外科学	京邦大学 (財)田附興風会	49,920,000	神経幹細胞を用いた骨髄再生の研究: ラット胎児の海馬および骨髄より神経幹細胞を採取し培養した。ラットの骨髄に挫滅損傷を与え、第4脳室の脳脊髄液中へ神経幹細胞を注入した。移植細胞は脳脊髄液に浮遊してクモ膜下腔を移動し、損傷部では骨髄突貫へ遊走し、突起を出して宿主組織に組み込まれていた。免疫組織染色によりアストロサイトなどの中枢神経系の細胞への分化が観察された。しかし、ニューロンやオリゴデンドロサイトへ分化している細胞はほとんどなかった。 骨髄由来の間質細胞を用いた骨髄再生の研究 同じ方法で骨髄間質細胞を投与した実験でも損傷部への間質細胞の遊走が観察された。間質細胞を移植しなかった群に比べ組織学的に有意に回復によって生じる骨髄の空洞の体積は小さく、麻痺した行動の回復もよいことがわかった。 つまり、ラットの脳脊髄液を神経幹細胞のニューロスフェアが浮遊しているシャーレに添加した。神経幹細胞は多数の突起を出しシャーレの底に付着していた。 急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による骨髄再生治療の検討 第I-II相臨床試験: クロトコール®腸骨より骨髄細胞を採取し、細胞プロセッシングセンターで間質細胞の分離培養を行なう。培養間質細胞を移植する要領で脳脊髄液内に投与する。受傷後6ヶ月の時点で運動機能の回復度を主要エンドポイントとした。 <症例> 35歳男性。仕事で約7mより転落し、C5レベルの骨髄損傷、ASIAのAであった。脊椎の骨折修復を腸骨移植で行い、同時に腸骨より骨髄細胞を採取し培養増殖させた。受傷後13日目に移植する容量で骨髄間質細胞を脳脊髄液内に投与した。主要エンドポイントである運動機能のスコアは8点から6ヶ月後には17点まで改善した。ASIAの機能障害尺度はAのままであった。	
消化器癌・乳癌に発現する有機アニオン輸送ポンプの機能と腫瘍生物学の意義	2005年度～2007年度	海野 倫明(UNNO, Michiaki) 東北大学・大学院・医学系研究科・教授 (70282043)	Breast cancer Colon cancer LST-2 Organic Anion transporter Prognostic factor トランスポーター トランスレーショナルリサーチ 乳癌 予後 予後因子 免疫組織化学 外科 大腸癌 有機アニオン輸送ポンプ 生体分子 癌 結腸癌	基礎研究(B)	消化器外科学	東北大学	16,660,000	我々は、liver-specific organic anion transporter-2(LST-2)の抗体を作成し、この抗体を使用して免疫染色を施行したところ、一部の結腸癌や乳癌においてLST-2が陽性になることを明らかにした。そこで、結腸癌手術検体および乳癌手術検体を用いてLST-2発現と各種臨床病理学的因子と予後との相関を検討し、LST-2の癌細胞における腫瘍生物学の意義を探索することを目的に以下の検討を行った。 大腸癌手術検体25例を用いて、LST-2特異的抗体で免疫染色を施行し、同時に各種臨床病理学的因子と予後に相関を検討した。その結果、255例中、67例の癌細胞膜及び細胞質で陽性であった。一方、正常大腸粘膜は陰性(弱陽性)であった。Fig.1に示したように結腸癌組織内ではLST-2陽性細胞はsporicでないfocalに染色され、陽性細胞は最高でも30%程度であった。次に、LST-2発現と予後に關して、overall survivalを検討したところ、LST-2陽性症例は、女性においてのみ有意に生存率が高い(P=0.0217)ことが明らかとなった。次に既知の結腸癌予後因子群(リンパ節転移/浸潤度/histological grade/血管浸潤/リンパ節浸潤/Ki-67labelingindex等)との多変量解析を施行した。その結果女性結腸癌症例におけるLST-2の発現は、従来報告されているDukes分類やリンパ管浸潤と同様に予後因子であることが明らかになった。さらに多変量解析を施行したところ、これらを含める優れた独立予後決定因子になることが判明した(P=0.0447,relative risk(95%CI)=0.264)。次いで乳癌でも同様の検討を施行した。102例の乳癌症例中、LST-2陽性51例の予後は、陰性5例と比較すると無再発生存期間、全生存期間の両者で有意に予後が良好(p=0.03,0.01)であるという結果が得られ、LST-2の発現の有無は乳癌の予後予測因子の一つと考えられた。
3次元マイクロアレイシステムを用いた新たな子宮体癌マウスクリーニング法の開発	2005年度～2007年度	八重樫 伸生(YAEGASHI, Nobuo) 東北大学・大学院・医学系研究科・教授 (00241597)	3次元マイクロアレイ Cancer screening Endometrial cancer Three-dimension Microarray トランスレーショナルリサーチ マイクロアレイ マススクリーニング ミドカイシ 外科 子宮体癌 検診 癌 臨床	基礎研究(B)	産婦人科学	東北大学	16,900,000	本研究は3次元マイクロアレイシステムを用いて精度・感度および迅速性を飛躍的に向上させた子宮体癌の診断法を開発し、微量検体でも確かな診断を可能とする新規子宮体癌スクリーニングシステムへの応用を主目的とする。まず我々は手術検体正常子宮内膜および子宮体癌の高分化型(G1)組織と低分化型(G3)組織からmicrodissection法によって正常腺管細胞と癌細胞を分離・回収後、遺伝子数約2万種類を対象とした大規模DNAマイクロアレイ解析を行った。我々はreal-time PCRを用いてマイクロアレイの反応性を評価することで、その中から子宮癌のマーカーと成り得る可能性を持つ270の遺伝子を選抜した。我々はこの272遺伝子のmRNA量を子宮体癌G1、G3組織および正常子宮内膜組織各10例において調べ、クラスター解析を行った。本解析は全ての検体を癌組織と正常組織の2群に分けた。従って我々は、この272遺伝子に子宮体癌において重要視される既知の10遺伝子を見つけた37遺伝子を選抜した子宮体癌用プラットフォーム(EM3D)を構築した。癌組織8検体、正常組織4検体のEM3Dにおけるアレイ解析を施行したところ、EM3Dは癌組織と正常組織を異なるクラスターへと分類した。さらに検診への応用の可能性の検討として、健常者3例、癌患者6例の検診検体のRNAの抽出を試み、EM3Dにおけるアレイ解析を行った。本解析結果も健常例と癌例を異なるクラスターへと分類した。現在も組織および検診検体のRNAを増やすべくEM3Dの解析を行っている。一方、我々はこの解析の中で選抜されたミドカイシといったタンパク質がそれぞれ癌マーカーを成り得ることも見出している。EM3Dは、今後得られたデータと臨床病理学的因子との関連性を解析することで、検診のみならず、悪性度診断、薬剤感受性予測、再発・転移予測といった子宮体癌の様々な臨床診断の場において有用な情報提供を担うツールと成る可能性を持つ。
脂肪組織由来幹細胞による生体内3次元組織再生-動物モデルを用いた前臨床研究-	2005年度～2007年度	百東 比古(HYAKUSOKU, Hiko) 日本医科大学・大学院・医学研究科・教授 (00165135)	adipose tissue bone mesenchymal stem cells regenerative medicine tissue engineering vessels トランスレーショナルリサーチ 再生医学 組織工学 脂肪 血管 軟骨 間葉系幹細胞 骨	基礎研究(B)	形成外科学	日本医科大学	15,700,000	1.イヌ歯周病モデルを応用した骨再生研究 ビーグル犬の鼠径皮下脂肪よりASCsを採取しin vitroで増殖させた。同時に、下顎第2,3,4前臼歯欠損の高さが約5mmの3級部分欠損部を作成し、慢性炎症を惹起させるペкулярジネットを充填した。2週間後に再度全身麻酔を施しアルジネットを除去した後、末梢より調整したPRPにASCsを混入させ10%塩化カルシウムとともにゲル化したものを欠損部位に注入移植した。細胞移植後4週目にX線および組織学的に評価を行った。その結果、移植後4週目においてX線写真上、歯周組織欠損部のX線透過性の減弱が認められ、組織学的にも部分的ではあるが骨再生像が確認された。また移植後12週目に行った抗オステオカルシン抗体を用いた免疫組織染色像において、前槽骨内に陽性細胞を多く認め、良好な骨再生が起こっていることが確認できた。 2.ウサギ下肢血管モデルを応用した末梢血管再生研究 日本白色豚の鼠径皮下脂肪よりASCsを抽出し培養増殖させた後、再度全身麻酔下で両側の大腿動脈を完全に切断し下肢血管モデルを作成した。その後再度自家培養ASCs移植前の下肢動脈内に注入移植した。移植後4.6週目に両側の末梢下肢動脈内を造影剤で造影し、造影剤による皮膚温測定、選択的血管造影による下肢血管の評価および組織学的評価を実施した。その結果、(1)肉眼的には実験群においては発症する壊死組織の面積が縮小する傾向にあった。(2)末梢サーモグラフィにより実験群において若干の温度上昇を認めた。(3)血管造影上、6週目の所見ではコントロール群に比べて実験群において豊富な血管の描出が認められた。(4)組織学的所見では実験群においても末梢血管数の増加が認められた。以上より、日本白色豚において自己由来ASCsにより下肢動脈に血管再生効果があることが示された。