

厚生労働科学研究費補助金研究事業の概要

研究事業（研究事業中の分野名）：創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

所管課：研究開発振興課

予算額の推移：

平成 12 年度	平成 13 年度	平成 14 年度	平成 15 年度
2,755,385 千円	2,757,271 千円	2,757,561 千円	2,756,268 千円

①研究事業の目的

急速に高齢化が進む中で、がん、アルツハイマー病をはじめとして、これまで有効な治療薬が見いだされていない疾病はいまだ多く残されており、優れた医薬品の開発が一日も早く開発される必要がある。

特にエイズについては、世界的に深刻な状況にあり、アジア諸国でも急増傾向といえるが我が国においても例外ではない。

このため、官民共同研究により、画期的・独創的な医薬品の研究開発、医療現場のニーズに密着した医薬品の開発及び長寿社会に対応した保健・医療・福祉に関する先端的、基盤的技術開発に関する研究及びエイズ医薬品等の研究開発を推進するため、厚生労働科学研究費補助金を活用し、(財)ヒューマンサイエンス振興財団を実施主体とした公募方式による「創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業」を実施。

②課題採択・資金配分の全般的状況

(別紙参照)

③研究成果及びその他の効果

(社会的な意義や施策・ガイドライン等への反映状況を含む)

国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発に係る応用研究

(東京医科大学 福武教授)

- エイズ/HIV 感染症治療薬開発の促進を図ることは、薬害に苦しむ血友病患者を始めとした多くの HIV 感染者の生命を維持するために迅速かつ公平に行わなければならない重大な課題である。
- エイズ/HIV 感染症治療薬の情報を、インターネットのホームページや FAX 情報サービスを通じて公開し、年間約 75000 件のアクセスがあった。
- 日本で既に承認されている薬剤だけでは治療が困難な状況の患者の生命を守るために、この研究は不可欠である。薬剤耐性の検査、国内未承認薬による慢性 C 型肝炎など重篤な合併症への迅速な対応も、本研究によって可能となり、IFN の自己注射療法も安全に実施できた。
- 外国では承認されているが、わが国において承認されていない有効なエイズ/HIV 治療薬について、国内で研究組織を作り臨床試験を実施し、日本における開発を促進するシステムを構築し、多くの症例において優れた治療効果を得ており、承認時の参考資料として利用される等の活用もされている。

HIV 構造遺伝子と HIV 制御遺伝子のコンビネーションワクチンの開発に関する研究

(国立感染症研究所エイズ研究センター 本多グループ長)

- すでに他の疾患で使用されているワクチンをベクターに用いて、組み換えエイズワクチンを前臨床レベルで以下のように開発した。 1) サルに組み換え BCG エイズワクチンを免疫し、さらに組み換えワクシニア DIs エイズワクチンをブースター免疫すると、強い抗エイズ免疫が誘導された。そこで、病原性エイズウイルスを感染させるとウイルスが 400 日以上に渡って検出限界以下に押さえられた。 2) 欧米や東南アジアで伝播している HIV1 クレイド B 及び E に対するワクチンを作成すると、1) で得られたレベルの免疫が、ヒトに投与可能な量とルートでサルに誘導できることが明

らかになった。以上の1)、2)の結果から、BCG免疫DIsブースターの混合エイズワクチンの概念を確立することができた。防御のメカニズムと制御遺伝子ワクチンとのコンビネーションの効果は検討中である。

- これらの成果の一部は、Journal of Immunology等の雑誌に掲載され、サルのワクチン評価の部分は現在Nature Medicineを始めとする3つの論文に分けて投稿中である。これらの成果の一部は既に、国際エイズ学会、国際ウイルス学会、米国レトロウイルス学会、日米エイズ学会で発表され、今年の夏から共同開発を目的として米国エイズプログラムの子どもワクチン部門と話し合いが始まることになった。(米国責任者：前臨床開発部門長 Bonnie Mathieson 博士)
- このワクチンプロジェクトではワクチン効果のみでなく、安全性についても生物製剤基準及びWHOの安全性基準に達しており、前臨床レベルの基準をクリアしたワクチンとして開発が完了したと考えられる。さらにオプションとしてのサルを用いた安全性についても確認された。現在は第二世代ワクチン開発、パイロットプロダクション及び臨床試行の計画が作成されつつある(タイとの共同研究)。従って、アジアを中心に爆発的に広がりつつあるHIVの対策にワクチン開発によって寄与できる可能性を有している。

④事業の目的に対する達成度

特許については医薬品開発まで相当の時間が必要であるが、エイズ治療研究については、エイズ治療に向けた重要な研究として実施しているところ。

⑤行政施策との関連性

官民の研究事業の推進、エイズ治療薬の研究開発の推進等行政上の重要性の高い研究事業である。

⑥今後の課題

新規要求予算以外の既存予算が一律的に削減される状況下において、エイズ治療薬の研究開発の推進等行政上の重要性の高い研究費の確保。

⑦研究事業の総合評価

官民共同研究による画期的・独創的な医薬品の研究開発等については、研究成果について、各種科学雑誌への掲載、学会発表等が行われている。

また、エイズ医薬品等の研究開発については、行政的に重要性の高い研究事業であり、特に、国内未承認の有効なエイズ/HIV治療薬における国内の臨床試験の実施については、今後とも精力的に取り組むべき課題である。

さらに、エイズについては、世界的に深刻な状況にあり、アジア諸国でも急増傾向しているが、本研究事業においては、国際的な共同研究等についても実施されており、さらなる努力が期待される。

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(事例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含め)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許 出願及び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 研究の成果が分かるホームページのURL など
								原著論文 (件)	その他論文 (件)	口頭発表等 (件)			
ゲノム情報を基盤としたエイズ病態制御因子の解明	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	90,000 (平成13-14年度分)	大阪大学微生物病研究所	塩田 達雄	本研究は、HIV-1増殖に関わる様々な宿主因子の遺伝的多型を検討し、エイズの病態進行の予測を可能にすることを目的とする。現在までにHIV-1のコレセプターCCR5やそのリガンドRANTES、ならびにCCR5の発現を制御するIL4に、HIV-1感染に影響する多型を見出した。成果は米国学術誌等に掲載され、大きな反響があった。	我々は多型CCR2 64Iが逆転写酵素阻害剤による治療効果に影響することを見出した。このことによりCCR2の遺伝子型は、特にアジアにおけるHIV-1感染症治療の現場での投薬指針に影響する可能性がある。	本研究により、エイズ病態進行、治療効果やその副作用、ならびにワクチンの有効性の個人差を決定する宿主因子が解明できれば、その個人差に対応した緻密で適切な予後診断および治療指針の策定が可能になる。さらに、本研究によりエイズの疾患感受性に関わることが明らかとなった遺伝子は、エイズ制御のための新たな標的となるだけでなく、その多型は、当該遺伝子が重要な役割を果たす他の疾患感受性にも影響することが考えられる。	35	10	15	0	3ヶ年計画の2年目終了課題であるため、未回答	なし
エイズ治療薬開発のためのサル評価スクリーニング系の開発その応用	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	95,000 (平成13-14年度分)	富山県衛生研究所	永井 美之	本研究は、各種医療法開発における前臨床試験・検定に必要なサルモデルの確立を念頭におき、まず細胞性免疫解析の基本となる組織適合性抗原MHCとエビトープの同定を目的としている。今回サルエイズモデルにおいて、世界に先駆けて、感染抑制に密接に関連するエビトープを同定し、提示するMHCハプロタイプの解析まで成功した。本研究の成果は、エイズ防御機構の解明・ワクチン開発につながるだけでなく、再生医療・遺伝子治療などの前臨床試験において必要な細胞性免疫抑制の土台となる。	本研究は、現在開発中の細胞性免疫誘導型エイズワクチンの抗原選択、つまり感染防御効果の強いエビトープ特異的Tリンパ球の選択において非常に重要である。さらに、各種ワクチン開発、再生医療・遺伝子治療など先端医療開発の前臨床試験において、細胞性免疫の制御は必須であるが、本研究の成果はその解析レベルを飛躍的に向上させる。したがって本研究は、前臨床試験の向上に寄与することにより、上記各種医療の臨床応用実現において高い貢献度を有すると考えられる。また、サルの遺伝的バックグラウンドの研究として世界の先頭に位置付けられるものにも発展しつつある。	エイズワクチン開発は、社会的にも国際的最重要課題のひとつであるが、我々は、本研究の成果を基に、現在開発中の細胞性免疫誘導型エイズワクチンの臨床試験開始を検討している。また、再生医療など先端医療の開発や、脳神経系の解明など各種医学研究の進展が社会的にも期待されているが、その研究・臨床応用におけるサルモデルの重要性を考えると、本研究の進展によるサルモデル研究システム確立の貢献度は計り知れない。	29	0	15	2	3ヶ年計画の2年目終了課題であるため、未回答	なし
エイズ治療薬開発のためのマウスモデルの作製とモデルを用いた抗エイズ薬の開発研究	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	70,000 (平成13-14年度分)	東京大学医科学研究所	岩倉 洋一郎	HIV感染モデルとしてHIVトランスジェニックマウスを用い、HIV活性化が細胞周期依存的に起こることを明らかにした。またHIV潜伏感染樹状細胞において、HIV再活性化機構の一つであるLTβRシグナリングによるNF-κB活性化機構を解析した。これらの成果は一流学術誌に掲載され、現在HIV治療において最大の課題である薬剤耐性潜伏感染細胞におけるHIVの再活性化機構の解明に結びつくことが期待される。	小動物によるエイズモデル動物の作製とモデル動物を用いた治療薬の評価・開発は、厚生行政上きわめて重要な課題である。我々の開発したエイズモデルマウス、あるいは薬剤耐性潜伏感染細胞におけるHIV遺伝子の再活性化機構の解明は、その実現に大きく貢献するものと考えられる。	マウスを用いたHIV感染モデル及び感受性モデルの開発において、当研究班は我が国だけではなく世界的に当該分野をリードしている。また、tatやRevに焦点を絞った薬の開発、及びCD8陽性T細胞由来の抗HIV因子の探索は当班独自のものであり、新しい作用機構を持つ薬が開発される可能性が高い。さらにHIVの核移行やmRNAの核外輸送因子のヒト型化により、効率的なHIV感受性モデルの作出を試みる。	85	22	43	0	3ヶ年計画の2年目終了課題であるため、未回答	http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cem_dcb/index.html http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/molgene.dir/index.html http://www.tmd.ac.jp/cmn/medgaku/imp/tja.HTM http://www.imm.hokudei
新規HIV侵入阻害剤の前臨床試験と遺伝子発現制御型の新しい抗HIV剤の開発	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	60,000 (平成13-14年度分)	名古屋大学	山本 直彦	ア)亜鉛シクロクエン錯体の抗HIV活性の増強には、錯体の多核化と芳香族スパーサーの導入が不可欠であることを明らかにした。それに基づき、ナフタレンベンダント型亜鉛錯体の二核体など数種類の抗HIV活性をもつ化合物の合成を行った。イ)この合成過程において、サイクレンを側鎖にもつアミノ酸を天然のペプチドに導入することが可能となった。将来、細胞内で抗HIV活性を発揮する新しい抗エイズ薬の開発に道を開くものである。	これらの化合物はAZTIに匹敵する活性をもち、現在使用されている逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤に対して、交叉耐性がないため、耐性獲得のため使用する薬剤がなくなった患者に対する次ぎの選択薬剤となる可能性がある。	特に、サイクレンを側鎖にもつアミノ酸の天然ペプチドへの導入の技術は、膜移行シグナルを持つペプチドをキャリアとして導入することによって、細胞内および核内で抗HIV活性を発揮する事が可能となる新しいシステムで、HIV以外の他のウイルスに対しても応用できる幅広いストラテジーが可能となる画期的な方法である。	2	12	1	0	3ヶ年計画の2年目終了課題であるため、未回答	なし

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属 施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・ 期待される厚生労働行政に対する 貢献度等。(実例により説明してくだ さい。審議会資料、予算要求策定の基 礎資料としての活用予定などをき	(3) その他の社会的インパクトなど(予定 を含む)	発表状況			特許 の特許 出願及 び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 研究の成果が分か るホームページのURL など
								原著 論文 (件)	その他 論文 (件)	口頭 発表 等 (件)			
HIV-1の遺伝子発現 とウイルス増殖を制 御する新たな治療薬 剤開発のための研究	平成13-14 年度(3年 計画の2 年目終了)	90,000 (平成13 -14年 度分)	国立感染症研究所	杉浦 互	ア. 新規抗HIV-1治療薬候補物質の発見と開発を目指し、約2万5千候補体からなる小分子化合物ライブラリーと土壌放線菌・糸状菌培養上清ライブラリーを対象に薬剤探索を実施した。過去2年の研究期間でおよそ7割の一次探索を終了した。その結果、インテグラーゼ阻害剤候補物質25個、プロテアーゼ阻害剤候補物質13個、侵入阻害剤候補物質10個を見出し、現在詳細な解析を行っている。イ. 研究班で見出した抗HIV-1治療薬候補物質はその多くが未知の化合物となる可能性を秘めている。	抗HIV-1治療薬に対する耐性変異ウイルスの出現は、治療を進めていく上で大きな障害として問題になってきている。既存の薬剤に対して耐性に陥った症例は、抗HIV-1薬物治療を受けている感染者の40%近くにも上ると推定される。このような感染者を救済するために新規薬剤の開発は切望されている。	HIV-1阻害効果をもつ新たなリド化合物の発見は製薬業界をはじめさまざまな医療関連分野の経済活動を活性化すると期待される。	32	5	61	5	3ヶ月 計画の 2年目 終了課 題であ るため、 未回答	なし
エイズ医薬品候補物 質のスクリーニング 研究	平成13-14 年度(3年 計画の2 年目終了)	53,775 (平成13 -14年 度分)	国立医薬品食品衛生	棚元 憲一	企業、大学、公立研究所からの申請808サンプルについて、マイクロプレート法、magic-5アッセイ、巨細胞形成による抗HIV活性スクリーニングを行った。その結果、magic-5アッセイでは14サンプル、マイクロプレート法では13サンプル、巨細胞形成においてはさらにそのうちの11サンプルにおいて抗HIV活性を認めた。これらのサンプルはいずれも毒性が弱いことから、エイズ薬の候補物質への期待が持たれる。	現在医薬品候補物質として多くの物質が天然から、及び化学合成により創製されている。しかしエイズのように国内的には大きな問題となっていないものについては、民間での開発意欲が低く、アッセイ系そのものも普及していない。本研究班はそのような潜在的有用物質の発掘を支援し、有用な医薬品開発に結びつけるという位置づけのものである。	研究班としては、有望な物質については提出企業との連携により、より詳細な作用メカニズムの検討、臨床分離株への応用等の研究を進展させ、抗エイズ薬としての実用化へ向けて研究を進展させたいと考えている。	7	0	8	0	3ヶ月 計画の 2年目 終了課 題であ るため、 未回答	なし
小動物モデルを用い た抗エイズ薬評価ス クリーニング系の開 発	平成13-14 年度(3年 計画の2 年目終了)	89,500 (平成13 -14年 度分)	東京大学	辻本 元	ア 研究目的の成果 急速に進歩している抗エイズ薬の開発とその医学臨床への応用との間をつなぐエイズ小動物モデルを作成するため、各種条件を詳細に検討してヒト細胞移植マウスの系およびネコエイズウイルス感染、ネコの系を確立し、抗エイズ薬の生体内評価を可能にした。イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義 本研究班で作成したエイズ小動物モデル系を用い、新しいエイズ治療薬(ウイルスレセプター阻害剤等)および新しいエイズ予防薬(ペプチド連続免疫ワクチン等)の有効性を明らかにし、これらを 米科学アカデミー誌等に発表した。	新しいエイズ治療薬を開発する場合、培養細胞で得られた有効性を生体内で評価するために、本研究班において開発したモデル系を利用することができる。このようなエイズ小動物モデルを用いた試験は、厚生労働省が薬事分科会・審議会での医薬品を審議する際の薬理試験として必要不可欠なものであると同時に、臨床試験実施のための基礎データとしてきわめて重要である。	エイズは20世紀末から21世紀にかけて人類に最も大きな脅威を及ぼしている感染症の一つであり、社会的関心もきわめて高い。本研究班のエイズ小動物モデル系で有効性の認められた新しい抗エイズ薬は臨床応用への実現性がきわめて有望視されており、その一部は新聞等でも報道されている。現在すでに臨床的に用いられている抗エイズ薬には限界があるため、革新的な抗エイズ療法を開発し、その有効性を動物モデル系で評価する研究はきわめて高い社会的インパクトをもたらすものと考えられる。	40	1	20	0	3ヶ月 計画の 2年目 終了課 題であ るため、 未回答	なし
HIV侵入的超分子 機構を標的とする耐 性克服型化学療法 剤の開発	平成13-14 年度(3年 計画の2 年目終了)	43,500 (平成13 -14年 度分)	京都大学	藤井 信幸	ア. IV-侵入的超分子機構に焦点を当てて、多剤耐性克服型のエイズ化学療法薬の確立を目的に研究展開を行い、HIV第二受容体(CXCR4)拮抗剤、gp41標的型膜融合阻害剤を開発した。イ. HAART療法を用いるエイズ化学療法の問題点が臨床の場で明らかにされつつある。とりわけ、近未来に予測可能な多剤耐性型HIV株による新たなブレイクスルーの問題点に対処するためには、当該研究で開発された新規な抗HIV剤の果たす役割は極めて大きい。	これまでに独自のCXCR4ケモカイン受容体拮抗剤の開発gp41-標的型HIV-宿主細胞膜融合阻害剤の開発に成功しており、研究を実用化に結びつける可能性は高いと判断している。HAART療法の革新は世界のエイズ患者に大きな福音を与えるものであり、波及効果は絶大である。現時点において厚生労働行政に対する貢献度を具体例で説明することは困難であるが、将来予測可能なHIV-感染のブレイクスルーの抑制につながるかと確信している。	CXCR4拮抗剤はエイズ治療のみならず抗リウマチ剤、心筋梗塞治療薬、喘息治療薬、慢性リンパ性B-細胞白血病治療薬、各種の癌の浸潤転移抑制剤としての応用が期待されている。またCXCR4拮抗剤の特許出願件数は現時点で我々のものも含めて10件以下と限られており、本研究事業の国際的優位性は明確である。一方CXCR4は構成的生理現象にも深く関わっていることから、副作用や毒性、再奇形性の発現にも十分な留意が必要である。	38	2	49	4	3ヶ月 計画の 2年目 終了課 題であ るため、 未回答	http://seizo2.pharm.kyoto-u.ac.jp/home.html http://www.marianna-u.ac.jp/univ/reportage2/reportage2.html http://www.mcg.edu/news/mcgtomorrow/c5peiper.htm

○創薬等ヒューマンサイエンス総合研究

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(事例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含まない)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許の出願及び取得状況	施策の反映件数	(4) 研究の成果が分かるホームページのURLなど
								原著論文(件)	その他論文(件)	口頭発表等(件)			
国内未承認エイズ治療薬を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	205,200(平成13-14年度分)	東京医科大学	福武 勝幸	ア;エイズ/HIV感染症治療薬として重要であるが日本では承認が得られていない薬剤について、日本における開発を促進するシステムの構築をした。多くの症例において優れた治療効果を得て、承認時の希少な参考資料として利用されたものもある。イ;インターネットにより情報を提供し、未承認薬剤による臨床研究に公平に参加できる方策を確立し、30種類に及ぶ薬剤の臨床成績を蓄積している。日本では患者数が少ないために治験の実施が困難であり、市販しても経済的に成立しないため、重要な薬剤でありながら承認の見通しが不明な薬剤が存在している。外国では承認されているが、わが国において承認されていない有効なエイズ/HIV治療薬について、国内で研究組織を作り臨床試験を実施し、治療成績を収集・解析し、エイズ/HIV感染症治療薬開発の促進を図るものであり、薬害に苦しむ血友病患者を始めとした多くのHIV感染者の生命を維持する上で重要な役割を果たしている。	エイズ/HIV感染症治療薬開発の促進を図ることは、薬害に苦しむ血友病患者を始めとした多くのHIV感染者の生命を維持するために迅速かつ公平に行わなければならない重大な課題である。本研究では患者から治療医にいたる各層への情報提供とともに、必要な薬剤を提供し、得られた治療成績は希少な日本人の成績として薬剤承認時の参考資料に使われている。本研究はエイズ/HIV感染症と随伴症状の治療法を国内で開発するために重要な役割を担っている。	エイズ/HIV感染症治療薬の情報を、インターネットのホームページやFAX情報サービスを通じて公開し、年間約75000件のアクセスがあった。日本で既に承認されている薬剤だけでは治療が困難な状況の患者の生命を守るために、この研究活動は欠くことができない。薬剤耐性の検査、国内未承認薬による慢性C型肝炎など重篤な合併症への迅速な対応も、本研究によって可能となり、IFNの自己注射療法も安全に実施できた。	5	3	8	0	3ヶ年計画の2年目終了課題であるため、未回答	http://www.iijnat.or.jp/ai/dsdrugmh
HIV構造遺伝子とHIV制御遺伝子のコンビネーションワクチンの開発に関する研究	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	95,000(平成13-14年度分)	国立感染症研究所	本多 三男	すでに他の疾患で使用されているワクチンをベクターに用いて、組み換えエイズワクチンを前臨床レベルで以下のように開発した。1) サルに組み換えBCGエイズワクチンを免疫し、さらに組み換えワクチンD1sエイズワクチンをブースター免疫すると、強い抗エイズ免疫が誘導された。そこで、病原性エイズウイルスを感染させるウイルスが400日以上に渡って検出限界以下に押さえられた。2) 欧米や東南アジアで伝播しているHIV1クレイドB及びEに対するワクチンを作成すると、1)で得られたレベルの免疫が、ヒトに投与可能な量とルートでサルに誘導できることが明らかになった。以上の1)、2)の結果から、BCG免疫D1sブースターの混合エイズワクチンの概念を確立することができた。さらに防御のメカニズムと制御遺伝子ワクチンとのコンビネーションの効果が検討中である。これらの成果の一部は、Journal of Immunology等の雑誌に掲載され、サルのワクチン評価の部分は現在Nature Medicineを始めとする3つの論文に分けて投稿中である。これらの成果の一部は既に、国際エイズ学会、国際ウイルス学会、米国レトロウイルス学会、日米エイズ学会で発表され、今年の夏から共同開発を目的として米国エイズプログラムの子どもワクチン部門と話し合いが始まることになった。(米国責任者:前臨床開発部門長 Bonnie Mathieson博士)	このワクチンプロジェクトではワクチン効果のみでなく、安全性についても生物製剤基準及びWHOの安全性基準に達しており、前臨床レベルの基準をクリアしたワクチンとして開発が完了したと考えられる。さらにオプションとしてのサルを用いた安全性についても確認された。現在は第二世代ワクチン開発、パイロットプロダクション及び臨床試験の計画が作成されつつある(タイとの共同研究)。従って、アジアを中心に爆発的に広がりつつあるHIVの対策にワクチン開発によって寄与できる可能性を有している。	タイ国主導型のワクチンの臨床開発の分野でリードする形に発展している。	97	13	40	4	3ヶ年計画の2年目終了課題であるため、未回答	http://www.jst.go.jp
ゲノム創薬を支援する高感度分析・解析技術の開発・応用に関する研究	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	78,660(平成13-14年度分)	東京大学	今井 一洋	タンパク質や機能性生体ペプチドなどの微量高分子分析法の開発のため、生物発光・化学発光分析法、クロマトグラフ分析法、質量分析法を取り上げ、その高性能化を検討し、それらの応用も行った。又、投与薬物の生体系への影響を精査する系の検討も行った。成果は国内外の主要紙に掲載され、ポストゲノム関連研究に大きな影響を与えつつある。	本研究成果は平成15年度厚生労働省関連の科学研究費テーマにプロテオミクス研究が広く取り入れられる切っ掛けを与えた。又、成果の一部は、厚生労働省のレギュラトリーサイエンス分野に於ける医薬品の適正使用のガイドライン作成の基礎技術として活用が期待されている。	本研究で得られた高感度分析・解析技術は製薬企業等でゲノム創薬を行う際の新しいツールとして汎用されつつある。さらに、得られた技術の一部は集団検診等に於ける生体試料量の微小化や省力化を可能としコスト削減に寄与すると期待される。	19	20	76	0	3ヶ年計画の2年目終了課題であるため、未回答	なし

研究課題	実施期間	合計金額 (千円)	主任研究者所属施設	氏名	(1) 専門的・学術的観点 ア 研究目的の成果 イ 研究成果の学術的・国際的・社会的意義	(2) 行政的観点 ・期待される厚生労働行政に対する貢献度等。(事例により説明してください。審議会資料、予算要求策定の基礎資料としての活用予定などを含む)	(3) その他の社会的インパクトなど(予定を含む)	発表状況			特許 出願及び取得 状況	施策 反映件 数	(4) 研究の成果が分かるホームページのURL など
								原著論文 (件)	その他論文 (件)	口頭発表等 (件)			
癌細胞の標的化を可能にするペプチドの開発;単クローン抗体からペプチドへの展開	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	47,500 (平成13-14年度分)	国立国際医療センター研究所	石坂 幸人	ア. 神経芽腫細胞で発現しているレセプター型チロシンキナーゼRETに結合するペプチド(RBP-1)を用いた基礎検討を行った。RBP-1は8個のアミノ酸からなるペプチドでC末側にグルシルグリニン-システインを有するペプチドを用いて種々高分子にS-S結合で付加することができる。RBP-1を結合させたポリエチレンイミンを用いることにより、RET発現細胞に対する外来遺伝子導入効率が約10倍増加すること、RBP-1をデキストランマグネタイトに付加させ、4.7テスラの磁場を用いたMRI解析により、RET発現細胞を検出することが可能になった。本研究により、ペプチドを用いた癌細胞の標的化の可能性が示され、in vivoにおける癌標的の有効性が示唆された。イ. 本研究では癌標的が可能になるペプチドの同定と、このペプチドに磁性体や一定の温度で融解する感温性ミセル性ナノミセルを付加したバイオマテリアルを開発することを目指しており、新しい治療法開発として国際的・社会的にも意義のあるものと思われる。	ペプチドを用いた少数癌の検出と局所DDSの確立には、RBP-1などのバイオマテリアルだけではなくポータブルNMRや高性能高周波装置の開発が基本となる。これらを統合した高度の医療技術の開発に向けた研究事業は、経済効果も大きく、本研究成果が研究推進のための予算要求策定の基礎資料になり得ると考えられる。	現在、MRIによる解析技術により、直径数mmの癌組織を検出することが可能になっている。しかし、癌細胞に選択的に結合するペプチド・磁性体を用いることで、より精度の高い診断が可能になるばかりでなく、高周波の焦点照射による局所温熱療法、さらには感温性ミセル性に包埋した抗癌剤・遺伝子のDDSにより、患者に対する侵襲が極度に軽減できると期待されることから、社会に与えるインパクトは大きいと思われる。	5	1	13	1	3ヶ月計画の2年目終了課題であるため、未回答	なし
遺伝子改変動物をもちいたG蛋白質共役型受容体の機能解析	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	64,600 (平成13-14年度分)	国立成育医療センター研究所	田上 昭人	薬物受容体標的であるα1アドレナリン受容体サブタイプ(ABD)、パソプレッシン受容体サブタイプ(VIA/VIB)の遺伝子改変動物(トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス)を作成し、受容体の生理機能を明らかにした。更に病態下(高血圧等)におけるそれぞれの受容体の役割を明らかにし、受容体を標的とする薬物の効果・副作用に関するメカニズムを明らかにした。これらの成果は、国際的に評価の高いJournal of Clinical Investigation, Hypertension等の雑誌に掲載され高い評価を受けた。	現在、臨床で降圧剤・前立腺肥大症の治療薬として幅広く用いられているα1ブロッカーや早産・月経困難症の治療薬として開発中のVla拮抗薬の作用機序や副作用を解明し、今後の薬物療法における副作用の予防や患者の選別に多大な貢献をもたらした。その結果、高血圧症の治療や産科婦人科領域における適切な薬物療法が行われ、医療費の削減に結びつくものと考えられる。	製薬企業にとっても薬物を開発する上でこれらの遺伝子改変動物は非常に有効なツールとなり、我が国におけるアドレナリン、パソプレッシン受容体の研究分野をリードする形に発展している。	12	6	21	0	3ヶ月計画の2年目終了課題であるため、未回答	http://pharmac.nch.go.jp/
多剤耐性結核の診断と創薬探索技術としてのゲノム解析に関する研究	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	47,500 (平成13-14年度分)	国立国際医療センター研究所	切替 照雄	ゲノム情報解析技術を駆使して多剤耐性結核の診断法の開発を行っている。具体的には、1)全国市中病院を対象にした抗酸菌薬剤耐性の実態調査、2)ダイレクトシーケンス法による薬剤耐性結核の迅速診断法を開発、3)リアルタイムPCRを用いた結核菌の迅速薬剤感受性試験の開発、4)結核ゲノム情報に基づく疫学手法の開発、及び5)DNAチップによるPEファミリー遺伝子発現解析の5項目に関する研究を推進している。	本研究で開発した診断法は、多剤耐性結核の早期診断法として臨床的に極めて意義があると思われる。その有用性を広く検証するため、本年度の厚生科学研究費(新興・再興感染症研究事業)に応募した。	病原体のゲノム情報を基盤とした感染症の診断技術の発展は、医療機関における細菌検査のシステムを大きく変えることが予想される。本研究は、この分野での日本の研究をリードしている。	27	3	20	4	3ヶ月計画の2年目終了課題であるため、未回答	http://www.imcj.go.jp/rese/rinfo/info.htm (更新中)
低酸素センサーを介する虚血性および変性神経疾患の機序解明と新規治療薬開発	平成13-14年度(3年計画の2年目終了)	51,870 (平成13-14年度分)	(財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	芝崎 太	虚血性神経細胞死の機序解析の結果は、神経専門誌Neurobiol. Dis.の表紙に選ばれ、平成15年度よりCaAの臨床応用を行う予定である。また、新規の抗虚血薬を発見し、現在開発中である。Machado-Joseph病やパーキンソン病など神経変性疾患に関わる因子と低酸素反応性因子の関連が明白になった。	年間2兆円の治療費と3兆円の介護医療に關わる虚血性脳障害の新規治療法、治療薬の開発は、老人人口の急増する昨今の対策として急務であり、本予算による研究開発から、新規治療法、新規抗虚血薬が開発されたことは、厚生労働行政の中でも比類無い成果といえる。また、本研究から、医師主導型の薬剤開発に発展しており、この面でも大きな貢献である。	虚血性神経細胞死(脳卒中)における免疫抑制剤の著効とその機序解明、および新規治療薬開発の成功は、朝日、毎日、日経産業、各地方新聞に取り上げられ、全国的な反響を呼んだ。	49	16	112	1	3ヶ月計画の2年目終了課題であるため、未回答	http://www.rinshoken.or.jp/org/MCP/index/index.htm