

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)			
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発		
																			0	0
健康危機情報の積極的収集と分析および健康危機管理行政への情報提供のためのシステム開発と運用に関する研究	20	20	厚生労働科学特別研究	ナイジェル コリアー	健康危機情報を収集するシステムについては、カナダのGPHINが有名ではあるものの、評価や概説はほとんど発表されていない。これは、システム運用上の機密がある様な、国家が保有するものが主流であったためとも考えられる。今回の提言にあたり実施した調査と分析は、既知のシステムを同じ基準で評価検討したもので、系統的レビューとしての価値が高い。今後、同分野で研究開発を試みる研究者にとっても、実用のシステム開発者にとっても、多くの情報源となる成果である。	本研究は開発研究であり、国家システムの開発にあたっての具体的なシステムデザインへの提言を提供する。したがって、臨床分野における成果は無いが、実用性の点からは、本研究成果の提言に基づき、システムを組み上げれば、世界最先端の技術を利用した国際的にも評価の高い健康危機対策に資するシステムを作成することができる。	本研究は調査と分析から、実用に際しての提言をまとめるもので、ガイドラインの作成等は予定されていない。	国内での実用はまだないが、研究の過程で概要を口頭で先進国保健相のもとで開催されているGlobal Health Security Initiativeのワーキンググループの下部会議で報告し、参考資料としての提供を求められている。本研究班の成果として、英語版の報告書を作成しており、これを次回会議に先駆けて参考資料として提供予定である。ワーキンググループで検討している共同プロジェクトへの参照資料として活用される。	特になし	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
専門的な看護を提供できる実践家の育成に向けた体制構築の方策に関する研究	20	20	厚生労働科学特別研究	草間 朋子	我が国の看護教育における大学院修士課程の教育目標と実質化を考える上で、専門的な看護を提供できる実践家の育成をどのように構築するか、その方法と課題について考察した。大学院修士課程で、実践を重視した系統的な「看護モデル」と「医学モデル」を統合した教育を行う必要があることを論じた。ケアとキュアを提供するために必要とされる能力として、従来の看護で要求されていない包括的健康アセスメント能力(簡単な検査のアセスメントを含む)および医療処置管理的な実践能力(簡単な処方を含む)が必要であることを示した。	専門的な看護を提供できる実践家の領域の選定にあたっては、医療保健の現場のニーズと養成教育のフィージビリティとの関連で考えていく必要があるが、可能性の高い領域としては以下の領域が考えられる。1)病院の外來で、慢性疾患の患者を対象にケアおよびキュアを提供する。2)救急外來で、患者のトリアージを行い、比較的軽度な症状の患者にケアおよびキュアを提供する。3)訪問看護ステーションあるいは在宅療養支援診療所等で、在宅患者のケアとキュアを提供する。	-	看護職の就業範囲の拡大について、「経済財政改革の基本方針2008」(平成20年6月27日閣議決定)、安心と希望の医療確保ビジョン(平成20年6月、厚生労働省)、5つの安心プラン「社会保障の機能強化のための緊急対策」(平成20年7月29日、内閣府)、規制改革会議「第3次答申」(平成20年12月22日、内閣府)、厚生労働省の検討会「新たな看護のあり方に関する検討会」などで検討されている行政的課題に対して、具体的な専門的な看護を提供できる実践家像とその育成方法について応えた。	この研究組織を契機に、専門的な看護を提供できる実践家を大学院で育成することの大学連携を強くした。	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
プール水泳後の洗眼が眼表面に与える影響及びその有効性に関する研究	20	20	厚生労働科学特別研究	加藤 直子	遊離残留塩素濃度0.4 mg/L~1.0 mg/Lの水泳プールで水泳する際に、ゴーグルを装着した場合としない場合とで眼表面にどのような影響があるかを検討した。また、水泳後の洗眼の眼表面粘膜への影響についても検討した。ゴーグルを装着せずに泳ぐことにより眼表面粘膜の著しい障害が引き起こされることが明らかとなった。ゴーグルを装着することにより、これらの障害は完全に予防できた。水泳後の洗眼は、眼表面粘膜には有意な変化をきたさなかった。	水泳プールでゴーグルを装着せずに水泳を行うことにより生じた眼表面粘膜の障害は、ゴーグルを装着することで完全に予防することができた。水泳後の洗眼は、ゴーグル装着の有無ほどは眼表面粘膜に影響を与えなかった。しかし、2例のみではあったが水道水洗眼により眼表面粘膜障害が生じたものがあり、眼表面粘膜の抵抗性に個体差があることが示唆された。これらのことより、プール水泳時にはゴーグルの装着が推奨される。水泳後の洗眼は眼表面粘膜保護の観点からは注意が必要と考えられる。	-	特になし	今後、専門学会、専門雑誌への研究成果の発表を予定している。	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
女性の健康状態を的確に評価するための調査項目等に関する研究	20	20	厚生労働科学特別研究	水沼 英樹	「性差に基づいて健康づくりを推進することや疾病管理を行うこと」の重要性が指摘されているが、その疫学的なデータは必ずしも十分ではない。性差や年齢を考慮しての予防法の確立のためには女性の健康状態について大規模な実態調査にもとづく十分な情報収集が求められている。本研究はそのような調査研究や健康推進事業を行うための事前の準備として、これまで我が国で報告のあった文献を整理し、その一覧表を作成した。今後の行政活動のための基礎資料を作成した。	女性の3大死因の一角を占める心疾患や脳血管障害、さらなる骨粗鬆症などは閉経や両側卵巣摘出後のエストロゲン欠乏状態と関連していることが明らかにされている。したがって、これらの疾患の発症予防は長年にわたり蓄積された生活習慣の歪みを改善することに加え、女性ホルモンの欠乏の観点からも論じられる必要がある。今後の臨床的課題として女性の月経に關与したQOLの低下とエストロゲン欠乏に起因するQOLの低下に目を向けることが女性の健康管理を実践する上で重要な課題であると考えられた。	本邦女性の健康問題に関する我が国の状況把握できるのでガイドライン作成を行う上で有用な情報を提供可能。	国、および地方に置ける厚生行政に対し有用な情報を提供可能である。	なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
たばこ関連疾患の予防のための効果的な禁煙教育及び普及啓発活動に関する研究	20	20	厚生労働科学特別研究	木田 厚瑞	COPD患者の発症予防、増悪防止という見地から禁煙はCOPDガイドラインで重要視されている。本研究は学術的な立場から禁煙の必要性を文献的に検証しそのまとめを作成した。特にCOPDを中心とした禁煙を推進するために全ての医療者が全ての喫煙者に1分間ないし5分間の短時間、動きかけるという方法は従来にはない手法である。またこの方法は英国の一般医(GP)の学術団体GPIAG(General Practice Airways Group)が科学的な裏づけのある方法として推奨しているものである。	COPDの臨床的な特徴は気管支喘息と異なり肺だけの病変ではなく全身諸臓器に並症と発症するという点にある。たばこが起すブロッグスリーの病変とはCOPD、肺がん、虚血性心疾患であるがこれらは共存する可能性が高い。COPDでは多職種にわたる医療者のチーム医療として治療が進められなければならないがこの考えに合致したものである。他方、1分間ないし5分間の短時間、動きかけるという方法は簡便であり容易に実施できるという特徴がある。	日本呼吸器学会ではCOPDのガイドラインの改定作業を進めている(2009)。禁煙教育は重要な治療法であるが先に班長、木田らが開業医に対して実施したアンケート調査結果では患者指導の資料、方法が不明であるとする意見が多数を占めた。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会では先の新COPDガイドラインを補完する開業医、コメディカルに対する解説書を編集の予定であるがその中に簡便な禁煙教育の方法として取り入れることを計画中である。	わが国の禁煙施策は先進国の中では極めて低いstage IIという評価を受けている。欧米諸国のstage IVに達するには多くの障壁を解決する必要がある。本研究で提案した全ての医療者が喫煙患者に遭遇した場合に1分間ないし5分間の短時間、動きかけるという方法は禁煙のプロセスとなっている5Aの過程を踏まえたものであり全国的な運動として展開できる可能性が高い。今後は日本医師会、日本看護協会など医療者の団体のご協力を頂きながら進めていくことが考えられる。	禁煙運動は学術団体だけで進めることは容易ではなくとメディアの協力が必要である。班長、木田は「肺の生活習慣病COPD」(中公新書、2008)を刊行しその中で各種の生活習慣病に共通するという視点でCOPDを捉えることの重要性を指摘した。今後はマスメディアが取り上げやすいような形として1分間ないし5分間の短時間の禁煙教育の推進を働きかける予定である。これはわが国での新しい禁煙運動となって広まることが期待できる。	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
臨床試料の多角的データ解析による研究リソースの基盤情報に関する研究	20	20	厚生労働科学特別研究	春日 雅人	ゲノム解析については、GWAS等で得られた糖尿病感受性common SNPの、病態における意義(治療反応性、病態や合併症の進展など)を検討できる基盤を確立した。また、rare variantの同定へ向けリシークエングの系を確立し解析が進行している。血中バイオマーカーを系統的に測定することにより、個々の値だけでなくその組み合わせによる意義も検証できる。今回確立した、臨床情報を含めた多角的データを統合したリソースは、将来のオミクス解析及び統合した解析を可能とする。	遺伝子については、common variant, rare variantそれぞれの検査系及び意義の検証基盤が確立され、今後ルーチンタイピングが可能になれば、症例の個別化医療に役立てられる。バイオマーカーについても、治療効果の客観的指標となる可能性がある。複数のバイオマーカーを統合して測定することで、一見説明のつかない測定パターンを示し、遺伝子異常の検索へと進展した症例もあり、隠れた病態の発見や臨床現場での患者さんへの成果還元が期待される。	現時点では、まだ該当しない。しかし、本研究が基盤となり、さらにデータが蓄積されれば、遺伝子の効果をより直接的に反映するバイオマーカーの同定、遺伝子-遺伝子相互作用、遺伝子-環境相互作用、など新たな知見が得られる可能性も期待される。その結果を基にして、今後コホートを含むより大きな集団で検証され、糖尿病の発症・病態・治療反応性あるいは合併症、などの診断マーカーとして有用性が示されれば、将来診療ガイドラインの一部に取り入れられる可能性はあると期待される。	平成19年4月に取りまとめられた「新健康フロンティア戦略」において、健康対策の一つとして個人の特徴に応じた予防・治療(テーラーメイド医療)による「メタボリックシンドローム対策・糖尿病予防」の研究開発と普及等が重点的に推進する課題として位置づけられたところである。2型糖尿病についてここ1年半で確立された遺伝子や、既報のバイオマーカーについて、本研究により進めた解析結果は、今後、国がテーラーメイド医療の研究・開発を進め普及させるための基盤として、貴重なデータとなると期待される。	前述した、複数のバイオマーカーの異常を示す症例の原因が固定されれば、糖尿病・代謝疾患の病態研究に新たな展開が期待される。このように多次元の解析は、予期せぬ新しい発見をもたらす可能性があり、創薬の新規的が得られる可能性もある。	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
角膜上皮細胞の生体外での未分化能維持の研究	18	20	再生医療実用化研究	川北 哲也	低細胞外Ca2+濃度と無血清培養により、p63強陽性、かつClonally培養可能なマウス角膜上皮細胞の分離培養し、この細胞を用いて、ひとつの未分化角膜上皮細胞から、角膜を覆う重層化培養上皮シートを作成した。この細胞がケラチン12陰性なのは、異常分化したわけではなく、エピジェネティックな変化を受けた結果によること、また異常分化しないよう維持するために、播種細胞密度も大事なことがあった。	ヒト角膜輪部未分化角膜上皮細胞を生体外で培養する際の条件で、低細胞外Ca2+濃度と無血清培養を用い、重層化シート作成時に培養条件を変化させることにより、従来よりも質の高い(未分化細胞リッチ)上皮シートが作成可能と考えられる。	-	特になし	特になし	0	7	0	0	1	4	0	0	0	
間葉系幹細胞を用いた移植治療における品質及び安全性判定基準の確立	18	20	再生医療実用化研究	青山 朋樹	間葉系幹細胞は多分化能を有し、体外での大量培養が可能で、調整が比較的容易であるという利点を持つが、未だ特異的マーカーが明らかでない、長期培養により幹細胞としての機能を維持できないなどの欠点を有する。本研究においては臨床応用を踏まえた視点から間葉系幹細胞の生物学的特性を検証し、分化特異的な細胞表面抗原CD106、増殖停止の指標としてp16INK4Aなどのマーカーを明らかにした。また分化能の定量解析手法を確立し、細胞間での性能比較が可能になった。	間葉系幹細胞は調整が比較的容易な細胞であるが、体外における大量培養による細胞の性能変化については明らかでない。本研究においては体外培養過程における品質、安全性を評価する機構を構築し、臨床試験において実施することでその実用性、有用性について判定することができた。このことにより従来行われていた分化誘導による品質判定、染色体解析、免疫不全マウス皮下接種などが移植後に結果が出る後追いつき検査になることの問題が生じ、迅速検査の開発につながった。	-	2007年10月25日、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいた審査会にて臨床試験「大腿骨頭無菌性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」、「月状骨無菌性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」の承認を得た。	2007年11月9日読売新聞 2007年12月8日京都新聞、産経新聞、日本経済新聞、朝日新聞、読売新聞、毎日新聞 2008年1月14日朝日新聞 2008年1月20日日本経済新聞 2008年11月12日日経産業新聞	0	6	8	1	62	19	4	1	1	
再生医療の研究振興のシステム構築および実施普及に向けた社会受容の在り方に関する研究	18	20	再生医療実用化研究	川上 浩司	日米欧における再生医療の規制・ガイドラインの比較を行い、日本の行政施策への提言を発表した。	-	医薬発1314号通知の改訂に寄与した。	-	名城大学学園祭にて、再生医療の現状と未来についての市民シンポジウムを実施した。	0	2	2	3	1	1	0	1	1	

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際		出願・取得	施策に反映
																0		
完全ゲノムタイピングアレーを用いたゲノム病解析研究	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	松本 直通	ヒトゲノムを完全に被覆するBACタイピングアレーを作成し商業ベースオリゴアレーと比較検討し性能に大差ないことを確認した。難治性てんかん性脳症の重症型である大田原症候群の責任遺伝子STXBP1の単離に世界に先駆けて成功し、Nature Genetに報告した(2008)。	脳奇形を伴わない潜在性大田原症候群に於いて本邦症例の約30%でSTXBP1変異を認めている。今後症例を累積していくことで遺伝子型・臨床型の関連が明らかになりこれまで長らく原因が不明であった年齢依存性てんかん性脳症の大きな進展につながるかと期待される。	ガイドラインは作成していないが、本邦正常人ゲノムのCopy Number Variationカタログを作成し、今後の疾患ゲノム解析に於いて正常範囲のCNVと病的CNVを判断する優れたカタログとなっている。	遺伝的解析の出発点をマイクロアレー解析を行うことで得ることが出来ることを実証した。よってマイクロアレーは臨床的にデジタル染色体解析としてのツールのみならず、探索型研究の有力なツールであることを示した。	大田原症候群の遺伝子単離は、日本経済新聞(2008年5月12日朝刊・科学面)、SANKEI EXPRESS(2008年5月12日5面)、神奈川新聞(2008年5月12日朝刊24面)、中国新聞(2008年5月12日)、茨城新聞(2008年5月12日朝刊)、信濃毎日新聞(2008年5月12日朝刊)等合計21件の新聞報道と多数のWebニュースで取り上げられた。	0	47	0	2	7	10	2	0	1
致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	清水 渉	致死性遺伝性不整脈疾患である先天性QT延長症候群(LQTS)では、遺伝子型の同定された616例(LQT1 280例、LQT2 244例、LQT3 65例、LQT4 1例、LQT5 3例、LQT7 22例、LQT8 1例)、またBrugada症候群では254例(SCN5A変異陽性63例、SCN5A変異陰性191例)の日本国内多施設登録とデータベース入力を行った。また、先天性および薬剤などによる二次性LQTS、Brugada症候群で、報告のない遺伝子に変異(新規の遺伝子型)を同定した。	致死性遺伝性不整脈の代表的疾患である先天性QT延長症候群(LQTS)およびBrugada症候群において、多施設登録データベースをもとに、遺伝情報と臨床情報の関連を検討し成果を報告した。今後、先天性LQTS患者のデータベースはWeb上などの公開を検討中である。本研究の成果は、今後、日本人独自の遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の管理と治療法の選択、開発、すなわちテラーメード医療の実現につながるものと期待される。	日本循環器学会、日本心臓学会、日本心電学会、日本不整脈学会による「QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン」(2007年度版、班長 大江 透)、Circ J 2007;71 (Suppl VD):1205-1253における、先天性QT延長症候群とBrugada症候群の種込み型除細動器の適応決定に、本研究の成果が反映された。	致死性遺伝性不整脈の代表的疾患である先天性QT延長症候群(LQTS)の遺伝子診断率は50%から60%である。本研究の成果などにより、特に頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3の3つの遺伝子型では、遺伝子型と表現型(臨床病態)の関連が検討され、すでに遺伝子型に基づいた生活指導、治療が実施されている。これらの実績が評価され、先天性LQTS患者に対する遺伝子診断は、平成20年4月1日付で保険診療に承認された。	本研究の成果は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノムテラーメード研究推進事業の研究成果発表会「ヒトゲノムテラーメード研究の成果と今後」(日時:平成21年3月5日、会場:砂防会館別館1階)において発表された。	4	121	97	11	111	92	1	0	0
生活習慣と遺伝子型による2型糖尿病発症リスク予測法の開発	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	原 一雄	日本人における糖尿病のリスクを上昇させる遺伝子やその多型を複数個明らかにしたとともに、欧米人と日本人における役割の違いについても明らかにした点で意義深い。また、これまで機能が明らかにされていない新規の糖尿病関連遺伝子を同定したことは、糖尿病発症メカニズムの解明という学術面での成果としても重要と考えられる。	本研究で明らかにしたのも含めて、これまで明らかになった糖尿病感受性遺伝子多型単独では、糖尿病の高リスク者を感度・特異度良くスクリーニングすることは困難であることを確認したと同時に、複数の糖尿病感受性遺伝子多型の情報を総合して判断することによって、生活習慣への介入をするべき高リスク者をスクリーニング出来る可能性も明らかになった点で臨床的な成果も上がったと考えられる。	-	特になし	ヒューマンサイエンス振興財団などの公開シンポジウムで成果を発表した。また、臨床検査会社からのライセンスングについて問い合わせを受けるなどの反響があった。	0	12	3	0	4	1	1	0	1
マイクロアレー技術を用いたATLのゲノムワイドな解析による新規治療標的分子の探索	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	渡邊 俊樹	全国共同研究体制によるマテリアルバンクを基盤として初めて可能になった研究であり、先進的なアレー技術を駆使して成果が得られた。このような条件を備えている国は他に無く、我が国のみで実施可能な研究である。得られた研究結果は、Tリンパ球のみならず一般の細胞の腫瘍化機構を理解する上で極めて重要な知見である。ゲノム異常と発現異常の関係が同一機体で詳細に解析された意義は大きい。	ATLやHAM患者の治療標的候補分子の解明は、画期的分子標的治療法開発へつながる事が期待される。また、キャリアの遺伝子発現プロファイル情報から、ATL発症者が特異なパターンを示す事が明らかになった。この情報は、人口の1%を占めるHTLV-1感染者の疾患発症を早期診断あるいは発症予測法の開発につながる。	本研究は、基礎研究であり、その結果によって直接何らかのガイドライン開発につながる事は無い。しかし、本研究成果が、ATLや関連疾患発症危険群の同定法の開発につながる可能性が出ており、将来的には、HTLV-1キャリアの経過観察ガイドライン作製に大きく寄与する事が期待される。	本研究が基礎研究である性質上、本研究期間内の成果が直接行政的観点からの成果にはつながっていない。しかし、長崎や鹿児島で行われて来た、妊婦検診と感染予防対策の今後の全国展開の有無によっては、本研究で得られたキャリアの末梢血遺伝子プロファイルに基づいて感染高危険妊婦を同定する診断法が開発される事は意義のあることとなるであろう。	平成21年3月5日に開催された、厚生労働科学研究費補助金研究成果発表会において、優れた成果を上げた研究課題として選定されて成果発表を行った。科学技術振興財団主催の「地域間連携シンポジウム2009in鹿児島」ATL研究の推進に向けて、「基調講演」を依頼され、本研究成果の一部を発表した。その様子は新聞においても報道された(南日本新聞(平成21年3月1日付け)、宮崎日日新聞(平成21年3月13日付け)南日本新聞(平成21年3月17日付け)など)。	0	30	5	0	34	10	0	0	10

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)		その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発		
																			3	47
糖鎖プライマー法を利用した白血病等の発現糖鎖パネル化と発現糖鎖プローブの開発による診断・治療への応用	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	藤本 純一郎	糖鎖の解析は非常に困難で、これまで解析するためには大量の試料が必要であったが、大量な糖鎖を細胞に作らせる糖鎖プライマー法を用いたことで、比較的容易に発現糖鎖の網羅的解析が可能になった。その情報を元に、微量な細胞で発現している糖鎖の解析も容易になった。また糖鎖のLC-MS分析によるデータが多変量解析などの統計解析が可能であることを示し、今後検体数を増やすことで、従来のようにたった一つの糖鎖のみの違いを追求するばかりでなく、複数種類の糖鎖のいわば発現パターンでプロファイリングすることを可能にした。	これまで診断においては細胞などの形態に加え、細胞に存在する蛋白質抗原を抗体で染色し顕微鏡やフローサイトメトリーを用いて診断に利用されてきたが、糖鎖は多種多様な構造のものが存在する割には臨床で診断等に用いられるものが少なかった。本課題では細胞等の試料に含まれる糖鎖をLC-MSで網羅的に検出し、その結果を多変量解析等の統計解析することを可能にした。今後LC-MSが一般化し、分析する検体を増やせば、発現糖鎖による個別診断が可能になり、テラーメード医療に貢献できる可能性がある。	本課題において、解析する試料すなわち臨床検体数がほとんど無く、実際に使用可能なガイドライン情報を得ることは困難である。しかしながら白血病細胞をはじめとしたがん細胞やES細胞などの未分化細胞に発現する糖鎖をLC-MSを使用して網羅的に解析し、検体同士の統計学的解析を行う基盤技術を開発した。今後分析する検体を増やして遺伝子発現等の細胞の特徴や臨床症状との関連を明らかにすれば、発現糖鎖による個別診断が可能になり、テラーメード医療に貢献できる可能性がある。	糖鎖は臨床現場で腫瘍マーカーとして利用されていることに加え、再生医療に向けて開発が進められているIPS細胞やES細胞を規定しているマーカーとしても利用されている。これら未分化細胞を規定している糖鎖以外にも判定に有用な糖鎖が存在する可能性がある。本研究で得られた成果は発現糖鎖を網羅的に分析し、その結果を統計学的手法で分類分けすることであるが、複数の糖鎖を判定に利用する点においては将来的に現時点の判定法より精度が上がり、それら未分化細胞の標準化に有用になる可能性がある。	特になし	3	47	2	2	63	7	0	0	0	0	0
心不全に対しβ遮断薬療法を安全かつ有効に導入するための統合的ゲノム薬理学研究	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	岩尾 洋	心不全治療に対するβ遮断薬の薬理機序は不明である。本研究では、心不全心筋と正常心筋とでβ遮断薬に対する反応性が異なることを、重長類心不全モデルを用いて示した。さらに、β遮断薬感受性遺伝子群を臨床ゲノム薬理学的に抽出したが、その中のいくつかの遺伝子は、ノルエピネフリン心不全モデルの心機能低下部で発現増強しており、β遮断薬療法の薬理作用は、cell autonomousなβ受容体シグナル制御のみならず、心筋リモデリングのreprogrammingにあることが示唆された。	心不全治療におけるβ遮断薬療法に対する反応性に、ノルエピネフリンのturnoverを制御する遺伝子、炎症関連遺伝子、血管機能制御遺伝子の遺伝子多型が関与することが明らかになった。心不全患者の診療において、β遮断薬投与前にこれらの遺伝子多型を判定することにより、心不全薬物治療の個別適正化を行い、安全でかつ有効なβ遮断薬の導入を行うことが可能になる。このようなゲノム情報に基づいたβ遮断薬療法の個別適正化を実現するため、遺伝子判定機器の作製のための基盤技術を確立しつつある。	日本循環器学会の心不全治療ガイドラインでは、β遮断薬は、レニン・アンジオテンシン系阻害薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬)と並んで心不全治療の第一選択薬とされるにいたっているが、使い分けに関する基準はない。本研究結果により、遺伝子情報に基づいてβ遮断薬の反応性を予測し、個々の患者に対してβ遮断薬、レニン・アンジオテンシン系阻害薬のいずれを選択するかを提案することが可能となる。すなわち、上記ガイドラインの弱点を補強するものと位置づけられる。	本研究は、心不全に対するβ遮断薬療法に関する大規模臨床試験J-CHFのサブスタディをサポートしている。J-CHFは、わが国で最初の医師主導型大規模臨床試験であり、本研究は、わが国の医師主導型臨床試験におけるゲノム薬理学研究の嚆矢となるものである。患者同意の取得方法、サンプルの匿名化など、本研究過程で行った一連の個人情報管理方法は、ゲノム倫理に関する基準となり、医師主導型治療の推進に貢献するであろう。	ゲノム情報に基づいた個別化適正医療を実現するためには、学会で研究成果を発表するだけでは不十分で、現場で活躍する臨床医・コメディカルおよび患者のゲノム科学に関する認識を高める必要がある。臨床医に対しては、J-CHFの全国会議を通じて研究成果を公表しゲノム科学の有用性を啓発した。また、患者やコメディカルに対しては、市民公開講座や薬剤師卒業研修を通じてゲノム薬理学の意義と、個人情報管理の方法を説明する機会を得た。	3	12	0	0	33	10	1	0	0	6	
重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	鹿庭 なほ子	近年の諸外国の研究より、SJS/TEN(重症薬疹)の発症と関連する遺伝子マーカーは、薬物特異的・民族特異的であることが示されてきた。日本人においては、重症薬疹の発症と関連するマーカーが不明であったが、本研究により、アロプリノール誘因性の重症薬疹では、日本人の場合も、漢民族や白人のマーカーと同一のマーカーと強い関連があることが示唆された。一方、カルバマゼピン誘因性(CBZ)の重症薬疹では、日本人の場合は白人と同様に、漢民族のマーカーとの関連が認められないことが明らかになったことの意味は大きい。	日本人においても、漢民族や白人等と同様に、アロプリノール誘因性の重症薬疹の発症とHLA-B*5801との間に強い関連が認められ、アロプリノールで治療を開始する前に、HLA-B*5801のスクリーニングを実施することにより、アロプリノールが原因の重症薬疹の発症を減らせる可能性が示唆された。	米国では、重症薬疹の発症を防ぐために、添付文書において、CBZによる治療の開始前に必要に応じてHLA-B*1502によるスクリーニングの実施を求めている。しかし、本研究の成果より日本人ではその必要性がないことが判明したため、CBZ製剤の添付文書改訂の際には、重症薬疹とマーカーとの関連の情報提供だけに止めた。また、2008年2月に、アロプリノール誘因性の重症薬疹の発症とHLA-B*5801との間に強い関連が認められることを、厚生労働省健康危機管理対策室に報告した。	平成18年9月4日付日経新聞朝刊に、「副作用で起きる皮膚障害、遺伝子レベルで研究へ」という見出しの下、本研究が紹介された。第4回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム(2007年10月、大阪)において、当研究班が構築した症例集積システムを紹介し、重篤副作用研究における症例集積についての提言を行った。第11回日本医薬品情報学会(2008年7月、東京)、及び、第3回医薬品評価フォーラム(2008年9月、東京)にて、医薬品の開発及び安全性に関連して、当研究班の取組を紹介し、多くの関心を集めた。	10	19	15	0	35	18	1	1	0			
食道癌生検標本の遺伝子発現プロファイル解析による放射線化学療法感受性予測の臨床導入を目指した基盤的研究	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラーメード研究)	嶋田 裕	本研究で解析結果が得られれば、高感度のマイクロアレイと組み合わせることにより、治療前の微量生検サンプルからの感受性予測が可能となる。また化学放射線療法感受性に関係する遺伝子発現が同定され、分子標的治療のターゲットの同定が期待される。化学放射線感受性のみならず、化学療法感受性に応用できる。我々が構築した検体搬送システムは多施設での内視鏡生検標本収集のモデルになりうる。	現在の画像診断や少数の遺伝子解析では化学放射線療法の副作用と手術療法の大きな侵襲を回避すべき患者を選択できていない。この研究の解析が行われることにより、化学放射線療法の効果がないと予測された場合は副作用期待できる患者では侵襲の大きな手術を回避できる。総合的に患者予後の向上に繋がる。	遺伝子解析により、化学療法感受性を判定し、それにより患者さんの治療の選択が可能となれば、ガイドラインの一項目になりうる。個別化治療のための感応性が期待される。	本研究の解析により感受性予測が可能となれば効率的な医療が実現することとなる。患者への負担を軽減し、医療費の削減に繋がる。同様の微量サンプルでの他の疾患への応用が期待され、食道癌のみならず他疾患の医療費が削減できることとなる。	各病院で購読されている新聞であるJapan Medicine 2006年5月17日号(じほろ社)に取り上げられ、テラーメード治療の臨床研究として注目されている。医療のテレビ番組(北日本放送)では食道癌「治療の選択」その取り組みが紹介され(2008.11.26放映)、現在でもweb(http://www6.knb.ne.jp/medico/index.htm)で公開されている。	0	21	10	0	17	6	0	0	2		

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)		その他(件)	
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	施策に反映	普及・啓発	
																			和文
パーキンソン病遺伝子治療臨床研究における安全性評価とPETによる有効性の評価	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	中野 今治	今回実施した遺伝子治療ではベクターによる有害事象は無く、線条体のドパミン合成能の回復がPETにて示され、ほぼ全例で運動機能の改善がみられた。注入ベクターは線条体固有の神経細胞に侵入して発現し、AADCを産生したことが推測される。即ち、ドパミンは異所に産生されても本来の機能を発揮することが予想され、本手法からドパミン作用機序の一面が示されたものと思われる。	パーキンソン病(PD)は線条体でドパミンが不足することで発症する。PD治療の基本薬はL-DOPAであるが、その長期服用により効果の減弱、運動症状の日内変動、ジスキネジア、精神症状などの不都合が生じる。今回実施した遺伝子治療ではベクターによる有害事象は無く、線条体のドパミン合成能の回復がPETにて示され、ほぼ全例で運動機能の改善がみられた。また、注入ベクターの環境内への有意な拡散は認められなかった。今後はチロシン水酸化酵素遺伝子などの混合注入により、更なる効果向上が期待される。	-	特になし	我々のパーキンソン病遺伝子治療が本邦で最初に実施された2007年5月7日には、自治医大にて記者会見が開かれて複数の新聞全国紙と地元新聞に掲載され、NHKを初めとする複数の放送局にてニュースとして放映された。また、2008年9月20日発行の科学雑誌「Newton」の「脳のしくみ」特集号では「国内初 パーキンソン病の遺伝子治療」として掲載された。さらに、2009年1月18日の朝日新聞の科学欄「患者を生かす」に我々の遺伝子治療が取り上げられた。	1	7	1	1	12	16	0	0	37	
新規センダイウイルスベクターを用いた胎毒血幹細胞増殖法の開発	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	花園 豊	造血幹細胞を増殖するためのHoxB4遺伝子は一時的な発現が望ましいことに着目して、「期間限定発現」を可能にする「P欠損型SeVベクター」を開発した。P欠損型SeVの自己複製を可能にするが、P欠損型を複製すれば自己複製が不能になり、遺伝子導入細胞の分裂・増殖に伴いベクターは自然希釈・消失するP欠損型を用いれば、高い遺伝子導入効率はそのままで、しかも、患者に移植する時点でベクターは事実上、移植細胞から失われており安全性を確保できる。本法の有効性と安全性に関して、動物実験を通して明らかにした。	HoxB4遺伝子搭載P欠損型SeVベクターの有効性を安全性について大型動物を用いて検討した。(1)有効性:本ベクターによるヒト胎毒血幹細胞の増殖効果(3.5倍)をヒツジin vivo実験で確認した。これはレトロウイルスベクターを用いた場合とほぼ同等である。(2)安全性:本ベクターの安全性をヒツジin vivo実験で確認した。今のところ腫瘍形成は見られなかった。レトロウイルスベクターでHoxB4遺伝子を導入した場合、サルやイヌで高率に白血病が発症していることと比べ格段に安全性が高い。	サルES細胞をin vitroで造血細胞へ分化させてからサルの胎仔へ移植し、生まれたサルの体内で移植細胞の運命を調べた。結果は、期待通り造血系を一部再構築できたものの、移植由来キメラ率は2~5%と、マウスの成功例に比べるとそれほど高くなかった。さらに問題なのは、全例で奇形腫が見られたことで、腫瘍形成リスクは高いと言わざるを得ない。ところが、同じ細胞を免疫不全マウスに移植しても、腫瘍形成頻度は少なかった。以上から、マウス実験だけでは必ずしも有効性や安全性を担保できないことが分かった。	本法によるヒト胎毒血幹細胞の増殖技術は、対費用効果、発がん問題回避、国産技術の点から実用化が望まれる。	HoxB4は、ES細胞やiPS細胞から造血幹細胞を誘導する作用も持つので、本法はES/iPS細胞を利用する。将来の骨髄移植代替治療にそのまま応用可能である。	0	12	8	3	11	2	1	0	0	
肉腫および悪性上皮腫を標的破壊する腫瘍溶解性ウイルスベクターのシードストックおよび臨床ロットの製造とその安全性・有効性評価に関する研究	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	高橋 克仁	1)ウイルス精製方法の確立によりGMP準拠環境下での製造の目的が果たされた。2)ヒト腫瘍悪性上皮腫の正所性移植実験モデルの確立は世界初の成果で、悪性上皮腫に対する治療薬の開発に広く活用できる評価系である。3)BAOmidベクターへのクローニングにより、均一なウイルスゲノムDNAを迅速かつ大量に精製することができた。これは腫瘍溶解性ウイルスを用いた臨床研究で、試験薬であるウイルス製剤の規格統一と安全性向上に寄与するものと思われる。これらの成果によりウイルス臨床ロットの大容量精製のための準備が整った。	わが国発の腫瘍細胞標的化をもつ腫瘍溶解性ウイルスの臨床試験用ロットの製造と安全性評価の研究であり、得られる技術やノウハウの遺伝子治療分野全般に対する波及効果は大きい。また、本研究を基に得られるウイルス臨床試験用ロットを用いて、適切な臨床試験が計画され実施されるならば、治療の決め手がなく厳しい状況に置かれている平滑筋肉腫など難治性肉腫や悪性上皮腫の患者さんに対する新治療法の開発に直結することから、その貢献度は極めて大きいと言える。	均一なウイルスゲノムDNAを迅速かつ大量に精製し、国内ではじめて単一クローン由来のウイルスDNAの塩基配列を決定することができた。これは腫瘍溶解性ウイルスを用いた臨床研究で、試験薬であるウイルス製剤の規格統一と安全性の向上に寄与する成果であり、将来、ウイルス遺伝子治療剤のガイドライン等の作成に資するものと思われる。	難治性肉腫と悪性上皮腫の治療法開発への国民的要請は極めて強い。とりわけ、我が国でも国民、行政、社会の深刻な問題となりつつあるアスベスト暴露による悪性上皮腫に対する新治療法開発の意義は大きい。また、本研究は、申請段階から研究期間を通して難治性肉腫の患者さんとそのご家族を中心とする多くの皆様のご支援をいただいた。本研究の行政的観点からの成果の一つは、難治疾患に対する厚生労働科学研究の推進とその研究成果が患者さんやご家族の希望に直結し得ることを示した点にあると思われる。	毎日新聞、朝日新聞、産経新聞、読売新聞、日本経済新聞、共同通信社配信記事、平成18年8月28日夕刊、29日朝刊、平成18年9月15日付け聖教新聞に「悪性上皮腫治療剤」の開発に関する記事が掲載された。平成19年10月22日付け日経新聞に本研究の悪性上皮腫治療ウイルスの開発記事が掲載された。また、「悪性上皮腫治療剤」の開発に関するニュースが、平成18年8月28日、29日にNHK、関西テレビ、読売テレビで放送された。さらに、平成18年10月3日と同19日にNHK国際放送でも放送された。	1	9	0	0	5	9	2	0	1	
ゲノム情報を用いた新しい医療の推進における倫理問題に関する研究	18	20	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	位田 隆一	遺伝情報の解明が進み、臨床応用とその他の指針が早急に求められる中で、大規模なバンクに蓄積された試料や個人遺伝情報を用いた臨床研究や応用については、法令や指針等の規範のないままで行われることが危惧される。本研究は現場の状況に適合し、かつ患者や家族ならびに社会一般を保護するための倫理的枠組みを、国際的標準にも合致した形で検討し、遺伝子医療及び遺伝子情報データベースについての具体的な指針案を提言した。	医療現場での研究・臨床状況に適合し、かつ患者や家族ならびに社会一般を保護するための倫理的枠組みを、国際的標準にも合致した形で検討し、具体的な指針案を提言した。すでに構築された又は今後構築されるであろうバイオバンクの臨床応用・創薬利用が近づいており、今後開始されるであろう厚生労働省における遺伝情報を用いた臨床研究・応用に関する規律体制作りにも直接貢献することが期待され、またそこにあるまでの策定作業の重要なかつ実証的基礎資料として参照されることが予想される。	(1) 提言の内、例として2つあげる。(1) 連結不可能匿名化を原則とし連結可能を例外とする現行指針の基本的立場を改めて、連結可能匿名化を原則とする内容に修正することが必要である。(2) インフォームド・コンセント手続に関して、大規模の試料収集とそのデータ解析を行う研究の進展・普及に伴い、被験者-試料-データ-研究目的の間の研究・応用に関する規律体制作りにも直接貢献することが期待され、またそこにあるまでの策定作業の重要なかつ実証的基礎資料として参照されることが予想される。	指針とは別に倫理審査の改善が必要である。審査委員会の運営や審査委員の質の向上が図られなければ、倫理審査が単なる形式的な通過点に過ぎなくなってしまう。今後のことは、国としてどのような倫理政策を探るのか、にかかっており、ひとり研究者や研究機関に責任を負わせるものではない。わが国全体として、ゲノムに限らず、生命科学・医学の研究とその成果の応用についての生命倫理問題を統一的、適時的に検討し、生命倫理政策と規範を策定していく体制を構築することが早急に考えられ、実現されなければならない。	三年目の最後に、国際ワークショップを開催して、その点を深く検討した。今年中にAsian Bioethics Reviewに英文で、また、国内では、単行本の形で研究の結果を発表する予定である。	13	7	0	0	1	1	0	0	0	

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	普及・啓発	施策に反映	普及・啓発
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	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	武部 豊	Nef 活性化誘導型細胞株を用いたNef阻害剤探索系や、酵母を利用したGag-Gag相互作用阻害剤、分裂酵母を用いたVpr拮抗剤などの独自のアッセイ系を開発し、新規のヒット化合物を同定したことの意義は大きい。また、HCVに対するこれまで類例のない新しいクラスのエンタリー阻害剤や、HIV、HCV双方に極めて強力な抗ウイルス活性をもつ物質を見出したことは特記すべき成果である。本研究班によって同定されたヒット化合物を手がかりとして、新たな研究分野が創成される可能性が期待される。	多剤併用療法(HAART)はエイズ治療に多大の福音をもたらしているが、副作用による治療中断や薬剤耐性ウイルスの出現の問題に加えて、エイズに関連するHCVやEBVなどのウイルス感染症による肝疾患や悪性リンパ腫に対する治療が大きな問題になりつつある。従って、新規のHIV治療薬シーズの探索、治療選択肢の限られているHCVや悪性リンパ腫等に対する安全で且つ有効性の高い治療薬の開発は重要であり、本研究成果が、ポスト-HAARTの医療課題に答える新規治療薬開発の端緒となること期待される。	-	-	特になし	11	58	5	14	23	5	6	0	0	
HIV感染を阻害するシュドプロテオグリカン型薬剤の作用メカニズム	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	小川 温子	我々が合成したアミノ基分子-非硫酸化糖鎖複合体は、硫酸化多糖の効き難い臨床分離株、ならびに現在臨床の場で使用されている種々の薬剤に耐性をもつウイルスにも有効であることが見出された。複合体は、主にウイルスに作用するが、細胞側にも働いて抑制すること、ウイルス上で作用する標的部位はヘパリンの作用部位であるEnv V3領域とは異なることが示された。この複合体はHIV-1侵入と宿主制限因子修飾阻害でも動く可能性があり、新たな作用メカニズムをもつ抗HIV薬剤と考えられる。	日本ではHIV患者が先進国中で唯一増加しており、多剤併用療法においてこれまでとは異なる作用機構をもつ毒性の低い薬剤が強く望まれている。我々が合成した新規化合物は、硫酸化多糖の効き難い臨床分離株、ならびに現在臨床の場で使用されている種々の薬剤に耐性をもつウイルスにも有効であることが見出された。本プロローブの感染抑制機構は、既存の硫酸化多糖とは異なる新たな作用機構が強く示唆された。	抗HIV活性を持たない材料を複合体化することにより、活性をもつ化合物を得るという新しい方法論による抗HIV薬剤開発の道を拓いたと考えられる。	日本ではHIV患者が先進国中で唯一増加しており、多剤併用療法においてこれまでとは異なる作用機構をもつ毒性の低い薬剤が強く望まれている。本プロローブの感染抑制機構は、硫酸化多糖とは異なる新たな作用機構が示唆された。平成19年11月21日「糖鎖の機能解明と医療への応用」、平成21年3月5日「糖鎖が語る生命と病気」。各回は、日本経済新聞、朝日新聞紙面上に講演者の紹介とともに内容が取り上げられた。また開催後は食品分野情報誌、ネットジャーナルでも紹介された。	2回の一般市民・学生を対象とする公開シンポジウム(糖鎖科学教育研究センター公開シンポジウム)を開催し、参加者は各回200名を超えた。(19年度は研究成果普及開発事業、厚生労働科研究費研究成果報告会として開催)。平成19年11月21日「糖鎖の機能解明と医療への応用」、平成21年3月5日「糖鎖が語る生命と病気」。各回は、日本経済新聞、朝日新聞紙面上に講演者の紹介とともに内容が取り上げられた。また開催後は食品分野情報誌、ネットジャーナルでも紹介された。	0	2	1	5	20	6	2	0	2	
ヒトES細胞を用いた安全な人工血液の開発に関する研究	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	湯尾 明	本研究では、無フィーダー分化誘導系による血液細胞の産生を試みた。培養法の基本は、前半のsphere形成浮遊培養と後半の平面培養であった。産生された血液細胞は比較的分化した骨髄系の細胞で、好中球を多く含んでいた。これらの好中球は、in vitroでもin vivoでも十分な機能を発揮出来る成熟好中球であった。このような成熟好中球が効率よく産生できるES細胞の分化誘導システムは、重長類では世界初であり、顕著な成果が得られたと言える。	本研究では、高品質の移植材料の創出のために、異種動物由来の成分の混入を回避する培養法、すなわち、無フィーダー分化誘導系を開発することに成功し、臨床的な意義は大きい。また、研究は最終年度においてヒトIPS細胞にも展開して、臨床応用へ向けて着実に進展した。	-	-	ヒトIPS細胞に関連する形で、2008年2月27日の日本経済新聞の夕刊の一面トップを飾った。	0	2	1	0	9	2	2	0	1	
血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	鈴木 和男	これまでに開発してきたマウス型を基にヒト型プロトタイプを完成させ、in vitroでの体外評価法の検討と治療法を検討した。具体的には、1)ヒト型人工ガンマグロブリンプロトタイプの開発、2)モデルマウスによる力価判定をした。3)体外診断法の開発を免疫系と血管内皮細胞にて検討した。そして、4)臨床研究として、臨床応用の準備を開始し、人工免疫グロブリンの安全性の向上についても臨床サイドからの動物実験の評価と治療法のバックアップをした。	臨床科分科会では、大量免疫グロブリン(IVIg)および関連の治療を評価した。今後の人工免疫グロブリンの臨床応用の準備を開始し、人工免疫グロブリンの安全性の向上についても臨床サイドからの動物実験の評価と治療法のバックアップをした。また、国際血管炎評議会にて検討した。一方、IVIg治療の効果判定の有効性のパラメータの選択は、欧州血管炎協会(EUVAS)でも検討され、国際評議会に当班からも運営委員2名、オブザーバ1名が招聘され、討論に加わった。さらに、IVIgの適応拡大による医療経済の検討や安全性について検討した。	ヒト型人工ガンマグロブリンのモデルマウスによる力価判定法を検討し、動物による力価判定のガイドラインの標準化を検討した。また、臨床試験のみならず、ヒト型人工免疫グロブリンのin vitroでの評価を予備的に研究し、in vitroでの評価法のガイドラインを検討した。一方、IVIg治療の効果判定の有効性のパラメータの選択は、欧州血管炎協会(EUVAS)でも検討され、国際評議会に当班からも運営委員2名、オブザーバ1名が招聘され、討論に加わった。	ヒト型ガンマグロブリンプロトタイプを完成させ、そのクローン構成の問題点を指摘できた。行政面での成果としては、1)生産系の確立:大量調整法、精製の技術、2)体外評価系の確立、3)作用での評価の準備が整った。また、モデルマウスによる力価判定と、in vitroでの体外診断法を検討でき、IVIg治療の有効性のパラメータの選択は、当班からも招聘された欧州血管炎協会でも検討された。本成果を新たな治療法開発に向け生かせる成果となった。	我が国に多いMPO-ANCA陽性症例の病理学的パラメータと特定し、臨床的パラメータとの相関を解析し、治療指針の一助となる可能性やIVIg治療の効果判定の有効性を推測できた。これらのパラメータは評価され、新たな分類基準、診断基準の欧州血管炎協会(EUVAS)会議で検討され、国際評議会(EULAR/ACR)から招聘があり、当班からも運営委員として2名、オブザーバとして1名が参加し、討論に加わった。また、川崎病でのIVIg不応重例の対応についての検討されたことも重要である。	0	51	31	0	67	29	2	0	2	

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際			出願・取得	施策に反映
人工酸素運搬体の臨床応用に関する研究	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	堀之内 宏久	輸血には生物製剤であるヒト血液を使用するので、保存性、感染、免疫反応などの問題を完全に解決できるものではない。本研究で開発が進められている人工酸素運搬体であるヘモグロビン小胞体は、長期保存が可能で、輸血と同等の効果をもち、動物実験で明らかとなり、物性を小角×線散乱法やラビッドスキャン法などで詳細に検討し、均質な物質であることが確認された。生体的代謝過程に取り込まれることが明らかとなり、免疫系には抑制に働く可能性が示唆された。	今回の検討では大量輸注時の代謝においてAccelerated Blood Clearance(ABC)現象は明らかでなかった。大量投与における明らかな毒性は現在までない。また、制御不能出血に対する救生剤に用いると、生存時間の延長と生存率の向上に効果があることが明らかとなり、救急医療における重要な救生剤となる可能性が示唆された。また、体外循環の充填液としてヘモグロビン小胞体を使用して、体外循環離脱直後の脳血流の著しい変動を抑制することで脳機能を保護している可能性が示唆された。	人工酸素運搬体を臨床で応用する際にどのような治療法が望ましいかについて検討し、救急医学会の評議員にアンケートを行い、その結果を下に臨床での使用にあたっての輸注量、輸注回数などの目安を検討している。GMP試料が出来次第臨床第一相試験に臨む予定であり、その成果を明らかにした後に新たなガイドラインの策定に進みたいと考えています。	輸血の原料となる血液は日本赤十字の不断の努力で不足なく運営されてきていますが、今後の少子高齢化社会を迎え、献血だけでは輸血用の血液が足りない状態が出てくる可能性が高いとされています。ヘモグロビン小胞体は、日赤よりお分けいただいた期限切れ赤血球を原料に、ヘモグロビン小胞体を高濃度に、GMP製剤製造設備を速やかに立ち上げ、安全な小胞体が製造できるラインを作成しなければならない。	2008年4月29日に米国ワシントン市で人工血液に対する米国厚生省のワークショップがあり、出席をした、化学修飾したヘモグロビンは、人工血液としてはまだ十分な安全性が得られていないとされており、ヘモグロビン小胞体の臨床応用への期待が高まった。国民向けの啓発活動として2月11日(祝日)に人工血液をつくる(9)という成果発表会を催し、成果の普及に努めている。	4	14	4	2	8	6	4	0	1	
赤血球・酸素輸液の有効利用を目的としたヒト組換え型アルブミン修飾製剤の開発	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	末松 誠	新たな酸素運搬体制剤の開発を行うと共に、評価系に多様な最新技術を利用することで、これまでになく詳細かつ信頼性のある製剤評価が可能になった。特に出血性ショックからの救生、主に酸素代謝による組織内代謝物を網羅的に解析する手法(メタボローム解析法)を用いて、製剤の有効性を評価した。一方、本研究で開発した輸液製剤は従来のヘモグロビンをベースとした酸素運搬体とは全く異なるコンセプトで開発され、実験結果より十分な救生能力を有することを示し、当該分野における新たな可能性を示した。	酸素輸液の原料となるヘモグロビンは現在のところ期限切れ輸血の赤血球を用いているが、組換え型ヘモグロビンの量産が不可能である現在、補助製剤として本製剤を用いることにより、必要最低量のヘモグロビン製剤で微小血管への酸素運搬効率を増加できる期待があり、血液製剤の有効利用に繋がる技術と位置づけられる。	-	従来の献血事業に対して、ヒトや動物由来の成分を極力含まない新たな輸液製剤としての研究展開が期待される。	なし	1	20	0	0	39	11	0	0	0	
臨床応用可能な人工血小板としてのH12結合微粒子のin vivo評価	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	半田 誠	ナノ粒子を特異的に出血部位へ集積させて止血効果を発現させ、血小板凝集をトリガーとして粒子から内包物を放出する機構を明らかにしたことは、国際的、学術的にも類をみない独創的な研究である。	血小板輸血の適応である出血予防と止血治療を有効に代替でき、かつ、感染や免疫反応などの血液製剤に特有の副作用のない安全な人工物が開発されたことは、受血患者に大きな福音をもたらすであろう。	-	人工血小板の開発促進は、血液法(H15施行)に明記され、血液事業の効率化のみならず、緊急災害時の備えの観点からも血液行政の最重要課題であるため、この成果の社会的意義は大きいと考えられる。	公開シンポジウム「人工血液をつくる(平成18年2月11日、19年2月10日、20年2月11日、計3回開催)	0	17	6	0	37	21	2	0	3	
新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究	18	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	小田切 孝人	・ヒト用インフルエンザワクチン株製造用GMP-LLCMK2細胞は、H5、H6、H7、H9重型および季節性インフルエンザH1、H2、B型ウイルスを効率よく産生し、有用性が高い。・異なるクレードの国家備蓄H5N1ワクチンの免疫原性、交叉防御効果をマウス実験で評価し、有効性を確認した。・経鼻粘膜インフルエンザワクチン用の最適なアジュバントを特定し、実用化へ前進した。	小児に対するワクチン接種量0.25mLでのA/H1及びA/H3重型インフルエンザに対する免疫応答は、海外ワクチンの方が国産ワクチンよりも高い。しかし、0.5mLでは差が無く、またB型インフルエンザに対してはいずれも低かった。この情報は、H5N1ワクチンの小児への接種量策定にとって有用である。	RGワクチンの品質管理基準、安全性評価基準に関する各種国際ガイドライン策定に参画し、国際基準の導入体制の準備ができた。	ヒト用インフルエンザワクチン製造用種株作製のGMP-LLCMK2細胞のバンク構築に成功した。さらに、国立感染症研究所にGMP準拠のワクチン株作製施設が完成したことから、わが国でもヒト用のH5N1ワクチン株の供給が可能となった。	GMP-LLCMK2細胞バンク構築の成功により、培養細胞を基剤としたインフルエンザワクチン製造の基礎研究が開始できた。	4	17	0	0	30	6	0	0	0	0
政策創薬総合研究	20	20	創薬基盤推進研究(政策創薬総合研究)	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	医薬品の研究開発において、疾病の複雑さや試験研究の困難さ、急速に進歩する科学技術への対応などから、その開発に要する費用や時間は増大し続けている。このような環境の中で本研究事業はこれまで、民間からの国立研究機関への研究委託費、並びに厚生労働省の研究費補助金にて行う官民共同型の研究実施体制を独自に確立し、その研究実績を積み重ねてきている。	本事業の各研究課題は、医薬品の創製・研究開発に大きな焦点をあてている。創薬に密接に関連する多方面のアプローチはほとんどが非臨床研究であるが、すべて臨床研究へ向かう前段階の研究として位置づけ、目的を明確にして推進している。	特に政策創薬総合研究のB分野「医薬品開発のための評価科学に関する研究」においては、その研究課題は、医薬品の品質、評価方法等のガイドライン作成の基本となる実験データに関わる研究が多くを占める。官民共同型の研究として特色ある研究推進と共に、実用的なデータを蓄積してきた。	政策創薬総合研究のC分野「政策的に対応を要する疾患等の予防診断・治療法等の開発に関する研究」、およびエイズ医薬品等開発研究では、特に政策的な展開が求められる課題を推進している。ワクチン、感染予防、人工血液、エイズ関連医薬品の開発等で、数多くの研究課題を推進した。	研究推進事業の一環として、成果発表会を展開している。平成20年度は、「再生医療と病理」「安全なガンマグロブリン製剤開発」、「高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究」「大規模副作用症例報告データベースを用いた医薬品安全性情報の解析」、「人工血液をつくる」の5つの研究テーマで成果発表会を実施した。	89	398	4	4	454	180	32	0	5	

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際			出願・取得	普及・啓発
生体超微細1分子可視化技術によるナノDSとがん標的治療	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディン研究)	大内 恵明	量子ドット-トラスツマブ結合物がHER2タンパク発現腫瘍において血管から細胞内に到達する様子を世界で初めて観察した。また転移がん細胞に発現するPAR1タンパクに対する抗PAR1抗体を作成、量子ドットとの結合物でがん細胞をラベルし、生体内の挙動観察に成功した。生体内で1分子の挙動を高精度計測できた意義は大きく、1分子計測技術はDDSの新しい評価法として新薬開発に大きく寄与すると思われる。また抗PAR1抗体はがんの転移の挙動観察のみならず、新たな分子標的治療薬としての利用が期待される。	本研究は動物モデルによる基礎的研究が主体であるが、1分子計測技術と抗PAR1抗体、蛍光センテネルリンパ節生検法が近い将来臨床応用に有望と考えられる。すなわち1分子計測技術はDDS評価において唯一分子を1個レベルで直接生体内観察し得る手法として利用され得る。抗PAR1抗体はMMP1の阻害作用も持つため、新しい転移防止分子標的治療薬としての利用が期待される。また蛍光センテネルリンパ節生検法は内視鏡と組み合わせ、大型動物での検出に成功し、リンパ経路の複雑な消化器がん手術に応用可能である。													
細胞内元素アレイ解析の臨床応用に向けた基礎研究	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディン研究)	志村 まり	微量元素が生体にとって重要であることは、周知である。未だに知られていない蛋白活性に関わる元素も潜在するだろう。本研究の走査型蛍光X線顕微鏡(SXFM)の開発より、細胞内元素分布のナノメーター単位の解像像に成功している。網羅的元素分析を通じて展開した研究では、疾患モデル動物の細胞に特異な元素局在を見だし、特異元素の結合蛋白質を同定し、疾患の機序に及ぶ研究が展開した。細胞機能や病態を明らかにする新しい視点と手法を見出した点で、本研究の貢献は大きい。	臨床疾患検体を用いたSXFMやICP-MSによる網羅的元素分析を行ってきた。健康人ボランティア検体と比較して、統計学的に有意な差を持って増大および減少する元素が疾患で認められる。今ナノメーター単位の解像像に成功している。網羅的元素分析を通じて展開した研究では、疾患モデル動物の細胞に特異な元素局在を見だし、特異元素の結合蛋白質を同定し、疾患の機序に及ぶ研究が展開した。細胞機能や病態を明らかにする新しい視点と手法を見出した点で、本研究の貢献は大きい。													
難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼刺激治療装置の開発	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディン研究)	神谷 厚範	MEMS技術を駆使して、多数の微小針電極を集積アレイ化した超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発した。動物の神経に装着して体内へ挿込み、無麻酔意識下の状態で、適当な電極の組合せから腓骨脛骨神経から交感神経活動を選択モニターし、また頸部迷走神経から迷走神経心臓枝の活動の選択モニターおよび選択刺激に成功した。	慢性心不全では自律神経異常が、その増悪・治癒に最重要である。しかし、既存のヒト神経医療は、臨床応用を阻む多くの問題や限界がある。まず神経モニターは1時間程度の交感神経モニターに限定され、また神経刺激は神経束全体刺激のため目的外の神経線維刺激による副作用(求心性線維刺激による嘔吐等)を回避できない。本研究は、テクノロジーによってこれらを解決し、新しい神経医療を創出することに繋がる。		わが国は約100万人の慢性心不全患者を有し、各種薬物療法の進歩にも関わらず死亡率は非常に高い。本研究は、テクノロジーによってこれらを解決し、心不全に対する、新しい神経医療を創出することに繋がり、医療行政や社会福祉に資する。											
がん診断・治療両用高分子ミセルターゲティングシステム	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディン研究)	横山 昌幸	種々の薬物やMRI造影剤成分を高分子ミセルに安定に封入するための高分子設計、封入法について製剤学上の大きな進展を得た。また、高分子ミセルMRI造影剤によって微小がんの精密な描写が可能となることが示され、MRI画像診断と抗がん剤ターゲティング療法を組み合わせたがん医療の提案がなされた。さらに、レチノイドを新規なタイプの抗がん剤として固形がんへ適用するなどの大きな学問的成果があった。	現在進行中の高分子ミセル抗がん剤の臨床結果と動物でのデータの比較を行き、高分子ミセルのがんターゲティングの方向性を規定した。特に、動物の移植がんモデルと臨床でのヒトがんとの間で、高分子ミセルシステムのターゲティングに関して最も重要な違いと考えられるがん組織への送達性に関して、薬剤を組み合わせることで顕著なターゲティング能の増加を得た意義は大きい。すなわち、選択的腫瘍血管破断薬AC7700を前投与することで、高分子ミセルのがん送達量が増加したのである。	高分子ミセルの投与によって、体重変化・臓器重量変化は観察されず、病理学的な病態は観察されなかった。但し、脾臓や肝臓などMPS系の臓器で比較的高い濃度のミセル集積が観察された。この結果から、MPSの刺激などの影響が、高分子ミセルのキャリアー毒性を把握する重要な側面であると推察された。この事実の発見は、今後の臨床試験において遅延性の免疫的な活性化に注意することが重要であることを示唆したことに意義がある。	ナノテクノロジーの医療応用であるナノメディンを推進するためには、多くの領域の専門家の緊密な共同研究体制が重要である。本研究は工学・薬学・基礎医学・臨床医学が融合した研究体制となっている。基礎技術側では、高分子ミセル抗がん剤の作製を担当するのは、高分子ミセルターゲティングシステムの発明者である横山、臨床側は高分子ミセル抗がん剤の臨床試験で世界をリードする濱口を含み、ナノメディン研究・開発のためには理想的な構成の研究グループである。											

研究課題名	年度		研究事業名	研究者代表者氏名	専門的・学術的観点からの成果	臨床的観点からの成果	ガイドライン等の開発	その他行政的観点からの成果	その他のインパクト	原著論文(件)		その他論文(件)		学会発表(件)		特許(件)	その他(件)		
	開始	終了								和文	英文等	和文	英文等	国内	国際	出願・取得	普及・啓発	その他	普及・啓発
蛋白質セラピー法とバイオナノカプセルによる持続性脳腫瘍治療薬の開発	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディシン研究)	松井 秀樹	1) 抗EGF受容体抗体付加したBNCへの抗癌剤ドキシソルピシンの封入に成功した。この薬剤は濃度依存的にガン細胞増殖抑制作用を示した。2) 光学異性体型p53 C末端ペプチドを開発し、さらにエンドソーム破壊シグナルであるHA2ペプチドを付加した。同ペプチドがガン細胞内に高効率に導入されかつ腫瘍増殖を抑制しアポトーシスを誘導した。3) 新規中性子捕捉療法の実用化 ポロン剤にポリアルギニンを付加し培養細胞脳腫瘍細胞に導入されること、脳腫瘍モデル動物のがん組織に特異的に導入されることを証明した。	抗ガン剤の脳腫瘍細胞内導入に成功したこと、さらにポロン剤の脳腫瘍細胞への選択的導入を培養細胞とモデル動物の両方で成功したことは臨床応用への道付けとして大きな成果である。	ポロン剤投与と中性子捕捉療法のためのプロトコル作成を開始している。	連携施策群ナノバイオテクノロジー成果報告会において成果報告した。内閣府臨床研究連携群会議にて本研究等をモデルとしたトランスレーショナル人材育成について報告を行った。	蛋白質セラピー法(ポリアルギニンシグナルによる蛋白質の細胞内導入)を利用した、新しいPS細胞の作成法が米国、独国の研究者らにより報告された。これにより蛋白質セラピー法の有用性がさらに強く認知された。研究推進シンポジウムを平成18、19、20年度に開催した。	3	44	0	0	40	5	0	0	0	1
PETを用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディシン研究)	谷内 一彦	アルツハイマー病(AD)の特徴的な病理所見変化は、老人斑と神経原線維変化の蓄積であり、特に老人斑は認知症の初期症状が現れる数十年前から蓄積が始まる。本研究は、東北大学、国立長寿医療センター、東京都老人総合研究所による多施設共同臨床試験により、日本国内に特許のある benzoxazole 誘導体の [11C]BF-227 と [18F]FACT を用いて臨床研究を行い、アミロイド・イメージング法を確立し普及させる成果を得た。	健康老年<軽度認知障害(MCI)<ADの順にしたがって[11C]BF-227結合が増加し、MCIの一部、AD、DLBで高い集積があり、アミロイド蓄積を非侵襲的に対射計測できた。MCI症例で高い集積のある例とない例があり、MCIの段階での超早期診断の可能性を示している。半減期の長い普及に適した[18F]FACTの臨床試験を行い、同様な性質を持つことが明らかになった点も大きな収穫である。アミロイド・イメージングにより、ADの診断精度が向上し、無症候段階でのADの発症予知が可能になった。	アミロイドイメージングの多施設共同臨床試験や技術移転を行うためには超小型の[18F]自動合成装置が必須である。東北大学で使用している超小型[18F]自動合成装置の原型を製品化して、[18F]FACTの製造試験を老人研と長寿研において実施した。本研究で製品化した超小型自動合成装置で収率よく[18F]FACTを合成することができた。東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターにおける[18F]FACT多施設共同臨床試験の実施する準備を行った。	本研究をさらに将来に発展させるため、放射線医学総合研究所で[18F]FACTの臨床試験を平成21年2月から開始して、東北大学で得られた結果を検証している。さらに脳ドック検査への普及と応用を目指して財団法人脳神経疾患研究所との研究打ち合わせをおこない、9月から[11C]BF-227を用いた臨床研究を南東北病院で開始した。既に20症例以上の被験者でPETイメージングを行い、その有用性を検証できた。共同研究契約を結び、平成21年度から脳ドックへの普及と応用を目指している。	日本国内に特許のある benzoxazole 誘導体を開発し、アミロイドイメージングによるAD超早期診断法の開発と普及に関して、新聞報道(読売新聞2008年4月6日)されている。また平成21年度の国際シンポジウムを第22回国際神経化学会(韓国)で企画して、さらに東北大学独自でも企画している。	0	13	17	3	32	15	5	0	0	0
抗体ライブラリを活用した疾患関連蛋白質可視化解析技術の研究	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディシン研究)	角田 慎一	本研究では、疾患プロテオミクスによる創薬ターゲット、バイオマーカー候補の探索から、可視化機能解析までの絞り込みを効率化する技術を開発した。本技術は、近い将来、創薬研究を大きく加速するものと期待される。	本技術は疾患関連蛋白質の効率的絞り込みに資するものであり、将来的に診断薬や医薬品の開発に資するものと期待される。	-	特になし	特になし	0	11	1	0	34	6	1	0	0	
テラヘルツ波によるラベルフリーバイオチップシステムの開発	18	20	医療機器開発推進研究(ナノメディシン研究)	小川 雄一	THz帯での生体高分子やメンブレンの分光学的特性を評価し、メンブレン上での抗原抗体反応などの有無を非標識で検出する試みは世界的に見ても新しい試みである。また、高感度化のための金属メッシュや干渉波形を利用したセンシング法およびTHz波光源の開発は、これらを実用化するために不可欠な技術開発である。それらの研究により、国際競争力が必要な創薬のリガンド探索や予防医療のための自己抗体の検出などが、未開拓電磁波であるテラヘルツ波の新しい応用可能性であることを明らかにした点は、本研究の学術的な成果である。	本研究では、具体的な臨床学的知見を得る段階に達していないが、本研究で推進するラベルフリーチップシステムの開発は、今後の医療診断の現場や予防医療の観点からも必要な技術と考えられる。特に小型で簡便かつ安価な技術開発は、地方と都市の医療格差の問題を緩和する効果が期待できる。また、研究の分野では従来手法による標識化が困難な物質の検出技術に利用できることから、新たな知見や医薬品の創出に繋がることが期待できる。	-	特になし	Appl. Phys. Lett.に掲載された論文“Terahertz sensing method for protein detection using a thin metallic mesh”が、2008年1月のVirtual Journal of Biological Physics Researchに選出された。2008年9月8日の日経産業新聞で本研究が紹介された。第60回日本生物工学会の一般講演527題のうち、19演題が選出されたトピックスガイドに本研究で行った研究が選ばれた。	5	3	12	10	28	13	3	0	0	