

同種造血幹細胞移植治療の成績向上を目指した包括的臨床研究	17	19	再生医療等研究	高上 洋一	緑色蛍光タンパク質遺伝子導入マウス移植モデル系による投与細胞の生体内での細胞動態解析システムを新たに開発した。これにより、今後、移植治療や再生医療の科学的根拠を検証する基礎研究が飛躍的に進むこととなる。	治療現場で必須の薬剤の適応取得がなされたことで適応外使用の現状が是正され、治療の安全性の向上と標準化が可能となる。移植直後のCRP値がGVHD発症の簡便なマーカーとなる可能性、移植患者の血糖値や体重のコントロールが移植後の予後に影響することを世界でも初めて報告したことは、治療成績の向上の手かりとなる。	本邦研究成果にもとづいて、移植治療に必須の薬剤が適応拡大承認を得る見通しとなった。学会と協働して稀少な医療領域に有用な薬剤を臨床導入する手法を初めて確立した点は画期的と考える。	移植医療の均てん化を目指して、全国の施設や海外から研修者を多く受け入れた。	-	0	0	0	45	0	42	0	0	0
間葉系幹細胞を利用した造血幹細胞移植技術の高度化・安全性向上に関する研究	17	19	再生医療等研究	小澤 敬也	間葉系幹細胞(MSC)を用いた重症急性GVHDの治療が有効であると考えられているが、その機序については一足の見解が得られていない。本研究で、MSCと活性化Tリンパ球を共培養するとNO(nitric oxide)が産生され、それがTリンパ球の増殖を抑制していることを明らかにした。MSCの造血支持能や造血幹細胞生着促進作用についても、分子レベルの基礎データならびに動物実験データが得られた。その他、造血幹細胞遺伝子治療のための選択的増殖遺伝子の開発を推進した。	MSCによるGVHD治療の臨床研究(課題名「造血幹細胞移植後に発症した難治性急性GVHDに対する血縁者由来間葉系幹細胞を用いた治療」)では、重症GVHD患者1例でMSCを実際に投与した。MSC治療後に、GVHD症状の軽快傾向と大腸内視鏡所見の改善が認められ、副作用も特に出現しなかった。このケースではGVHDを完全に制御することはできなかったため、今後のMSC投与方法を工夫していく上で参考となった。	GVHD治療へのMSCの応用が将来的に進むことが予想されるが、そのためのガイドラインを開発する際にはMSGドナーの適格条件を明らかにしていく必要がある。そのための基礎データを固めていく上で本研究の成果は大きな価値を持っている。	MSGによる細胞治療で重症急性GVHDの制御が容易になれば、将来的には、ドナーとレシピエントのHLAを完全に一致させなくても比較的安全に移植を実施できるようになることが予想され、骨髄バンクのドナープール拡大の必要性が少なくなるものと思われる。また、MSC併用により造血幹細胞の生着が促進されることが明らかになれば、成人への調剤血移植なども安心して行えるようになることが期待される。いずれの研究テーマも行政的観点から大きな意味を持っている。	MSGは細胞治療/再生医療への応用が脚光を浴びてきており、特に急性GVHDの治療が最も実用化に近づいているが、その他にも、MSCを造血幹細胞と共に移植すると生着の促進がサルを用いた前臨床研究で示唆された。尚、共移植の場合は骨髄内移植の手法を採用したものである。また、造血幹細胞遺伝子治療のためのテクノロジーとして選択的増殖遺伝子の開発を進めたが、増殖シグナルのオン/オフを制御できるこの方法は安全性の観点からも重要なものになることが期待される。	0	58	0	2	61	28	0	0	0
間葉系幹細胞に由来するヒト肝細胞の移植に関する基礎開発研究	17	19	再生医療等研究	落谷 孝広	ヒト脂肪組織中に肝細胞様分化する間葉系幹細胞が存在することを十分な科学的根拠を持って示したことは、体性幹細胞の可塑性を研究する上で大きな基礎情報を与えることに貢献した。この業績は、肝臓の国際雑誌HEPATOLOGYに発表し、また脂肪間葉系幹細胞の国際学会であるIFAT2007で講演し、学会賞を受賞した。さらに、動物個体への移植実験で、その有効性と安全性を確認出来た成果は、将来の再生医療の細胞ソースとして、脂肪組織中の間葉系幹細胞が有用な候補であることを示す貴重なデータである。	本研究は、将来の肝不全治療に於ける再生医療のソースとして、ヒト脂肪組織中の間葉系幹細胞が持つポテンシャルを、動物個体への移植と長期観察に基づく安全性を検証し得た点で、臨床応用に直結する成果である。さらに、世界に先がけて、肝細胞への分化能力、機能性を証明し、また未分化の幹細胞の持つ肝障害の修復能力を見いだした点(Stem Cells, in press)、ヒト間葉系幹細胞の臨床応用の実現化に向けて、大きな希望となる成果である。	-	末期の肝不全に陥った患者を救う唯一の方法は肝移植であるが、慢性のドナー不足や高いコストなどの問題から、肝移植に代わる新たな治療法の開発が急務である。本研究の目的は、移植医療に替わる、脂肪組織に由来するヒト間葉系幹細胞そのもの、あるいはそれから分化誘導したヒト肝細胞様細胞の再生医療への応用をめざすものである。そのための基礎研究として、本研究は、幹細胞の安全性の検証、肝細胞分化能力、動物の肝障害モデルへの移植と治療応用の基礎情報を十分提供する成果を挙げた。	本研究成果は、各マスメディアで取り上げられた。1)皮下脂肪から肝細胞を、作製、国立がんセンターが成功(読売新聞 平成19年1月6日)、2)脂肪の幹細胞 肝臓病治療に活用「がんセンターなど臨床応用目指す(平成20年1月18日 日経新聞)。また、本研究内容は、国際学会IFAT2007(2007, USA)で学会賞を受賞した。平成19年度再生医療等研究事業発表会でも講演した(平成20年3月11日)。	0	25	4	4	41	20	1	0	0
臓器移植の社会的基盤整備に関する研究～脳死臓器提供を承諾した家族の心情と臓器移植コーディネーターによるドナー家族ケアに関する経年的調査研究	17	19	再生医療等研究	小中 節子	平成9年に「臓器の移植に関する法律」が施行されて以来、わが国における脳死臓器提供は66例を超えた。これらのドナー家族対応を移植コーディネーターが担っているが、その手法については大抵的な基準はあるものの、確立されおらず、個々のコーディネータースキルにまかされているところが大きい。本研究で行った脳死ドナー家族の懸念と関心・コーディネーターの行った脳死ドナー家族対応に関する実態調査は本邦初であり学術的、専門的に意義深いと考えられる。	本調査結果の分析から可能な限り真の家族のニーズを導き出し、このニーズに応じた家族対応を検討し「脳死ドナー家族対応のガイドライン」としてまとめた。このガイドラインは、臓器提供の意思決定から臓器提供、臓器提供後に分けままとめたが、基本的知識だけでなく、Q&A、参考資料も一緒にまとめた。この事により移植コーディネーターの行なうドナー家族対応の質向上、より良い家族支援体制の構築ができ、結果として移植医療の臨床上的効果が得られると考える。	-	厚生労働省は、脳死臓器移植医療の確立に向けて、脳死臓器提供事例の検証を行ないながら、より適切な臓器提供手続きの策定、移植コーディネーターの質の確保、臓器提供施設の体制整備などを行なっている。今回の研究結果は、脳死臓器提供に係る検証会議の下部組織である脳死ドナー家族の心情把握作業班会議の参考資料や予算策定資料として活用された。又、実際の経験知を活かした「脳死ドナー家族対応のガイドライン」は移植コーディネーターの質の確保に結びつくと考えられる。	本研究結果から可能な限り真の家族のニーズを導き出し、このニーズに応じた家族対応を検討し「脳死ドナー家族対応のガイドライン」としてまとめた。このガイドラインは、臓器提供の意思決定から臓器提供、臓器提供後に分けままとめた。この事により移植コーディネーターの行なうドナー家族対応の質向上、より良い家族支援体制の構築ができ、結果として移植医療の臨床上の効果が得られると考える。	0	1	0	0	8	0	0	0	0
移植医療の社会的基盤整備に関する研究	17	19	再生医療等研究	島崎 修次	医療機関におけるボランティアドナーの情報管理は、特に救急での患者搬入後から脳死の疑い、臨床的脳死判定、家族の承諾、法的脳死判定と進む多くの医療機関ではプロトコルが準備されてなく臓器提供の意思が確認されていない。DAPの手法を用いることでどの段階で意思が活かされるかが判明しさらにスペインのTPM教育を受けたコーディネーターが介在することで確実に臓器提供が増加することが確認された。	慢性腎不全患者数も27万人を超え(08)、その医療費も膨大な額になり医療費の増加の一因となっている。特に腎移植では術後2年以降の医療費は削減され腎不全後早期に移植を受ける機会があれば生存率も向上し、渡航移植を受けるリスクも回避できると期待される。WHO、国際移植学会も渡航移植と臓器売買を非難する声明を出し世界的に自給自足を進行すべきと明言している。移植医療の専門家として、移植コーディネーターの育成や医療機関に具体的な手法を導入するプロフェッショナルの存在が必要である。	日本組織移植学会倫理指針、ヒト組織取り扱い指針、WHO移植課チュールツヒ会議にて参考資料として使用(平成18年7月17日)	日本の臓器提供の低迷は、厳しい法律による部分とそれ以外の要素によるシステムエラーに大別できる。効果的な臓器提供の推進は、提供の意思を持つ国民の権利行使のために必要であり移植医療を受ける患者の命、QOLに与える影響は大きい。普及啓発は必須であり、医療従事者の啓発も必要である。更に医療現場での確実なボランティア情報の把握、環境整備の後、医療側の負担の少ない意思確認システムの構築が必要であり、スペイン(TPM)はWHOも推奨する効果的手法として、更に取り組みべきである。	-	15	0	9	2	19	15	0	0	0

細胞組織利用医薬品の品質・安全性等の評価に関する基盤技術開発研究	17	19	再生医療等研究	山口 照英	細胞組織利用医薬品の品質、安全性等を確保するために、1) 感染性因子の新規安全性評価技術、2) 細胞の遺伝的安定性評価手法、3) 種間解析による細胞由来生理活性物質のプロファイリング技術や構造解析技術、4) 免疫原性の新規評価技術、5) 細胞特性指標の探索法、6) 細胞組織利用医薬品の品質評価手法の開発を行い、独自の技術としてPEIベースによるウイルス濃縮法、nano LC/MSを用いた新規の種間プロファイリング法等の技術を開発した。	本研究は臨床研究ではなく、再生医療に用いられる細胞組織工学製品の品質・安全性評価技術開発を目的とした。しかし、ヒト血管内皮前駆細胞等を取り上げ、その有効性や品質に関わる指標を提示したことより、海外の研究者を含め様々な問い合わせがあった。また、細胞組織利用医薬品の安全性で特に注意を要するウイルスの高感度検出手法についても多くの問い合わせがある。さらに製造工程由来不純物である異種抗原のNグリコリルノイラミン酸の高感度定量法の開発に成功し、臨床研究に用いられる検体の測定に用いられるようとしている。	本研究の成果は、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(薬食発第0208003号、2008年2月8日)、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案」(案件番号495070319[医薬食品局長通知(予定)]、2008年3月11日パブリックコメント募集開始)、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」(薬食監麻発第0327025号、成20年3月27日)の改正の科学的根拠を提供した。	本研究の成果は医薬品医療機器総合機構での医薬品・医療機器の専門協議や薬事食品審議会の部会審議などにおいての科学的に評価に反映されてきている。また、ヒト幹細胞を用いる臨床研究の審査においても、各申請の品質や安全性評価における基準や科学的根拠を提供している。さらに、ES細胞の基準策定における基礎的データとして活用されており、再生医療の実用化推進に貢献している。	平成18年9月10日の讀賣新聞において、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行に関する記事中の参考資料として、本研究の一環として行われた国内外の再生医療・細胞組織利用医薬品の開発調査の結果が紹介された。	0	64	39	10	168	15	2	3	6
感染リスクの排除、同一性の確保、免疫反応、がん化等の抑制及び培地等による有害作用の防止に関する研究	17	19	再生医療等研究	土屋 利江	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
再生医療の実用化の安全性・効率性に関する基盤技術の整備	17	19	再生医療等研究	上田 実	骨再生治療については、これまでの研究を通じて、その有効性や安全性を示すことができたと考えている。臨床研究におけるヒト細胞に関する基礎研究におけるヒト細胞に関する基礎研究では、分化誘導にも重要と考えられる。分化誘導に関する基礎研究では、マトリックス分子による分化制御の可能性を示した。また、細胞の形態から機能や品質を評価するための方法については、本研究を通じてその可能性を示すことができた。これは従来にならぬ先進的な試みであり、今後の安全性評価法に一定の方向性をもたらすことが出来たと考えている。	安全性については、特に血清の影響と無血清培地に関する検討を行なった。これは、今後の新たな臨床研究のために必須のデータと考えられる。さらに、これまでの臨床研究を通じて、安全性や有効性に関する情報を収集した。また、効率化については、閉鎖系ですべての工程を自動化可能な自動培養装置の開発と、培養過程を効率化するための培養工程制御ソフトウェアの開発を企及共同で行い、それぞれ市場投入される段階に到達した。	本研究を通じて、自己細胞を用いた再生医療の効果のみでなく、問題点も明らかとなった。その一つは培養された細胞の不均一性であり、これは自己細胞を用いた再生医療には避けられない問題と考えられる。これからの知見からは、自己の培養細胞を用いた場合に、製薬に對するのと同様の基準が達成困難な課題であることは明らかであり、将来自己細胞を用いた新たなガイドラインへ生かされることを期待したい。	培養細胞を治療に用いる場合にもっとも問題とされるのは安全性と考えられる。本研究を含めて、臨床研究の経過からは重篤な副作用をきむ有害事象の報告はなく、自己培養細胞を用いた再生医療に対して一定の安全性が示されたと考えられる。今後はより長期間の経過観察が必要であり、公的な再生医療データベース等の整備により、広く安全性情報が共有されることが望まれる。また、培養方法についても、本研究の結果からは自己血清を用いた培養法の問題点が示されており、無血清培地の医療目的での使用の承認など、行政上の対応が望まれる。	申請者らのグループにおける骨再生の臨床研究が、朝日新聞などのメディアにて報道されている。本研究の成果は国内外のさまざまなシンポジウムで取り上げられ、発表されていることから、学術的なインパクトについても一定の成果があったものとする。そのほか社会への影響として、特許の取得や研究成果の実用化が進められている。	1	68	48	9	105	34	22	0	0
脱細胞化スキャフォールドを用いる新規再生筋組織作製の基礎研究	18	19	再生医療等研究	江橋 具	間葉系幹細胞の、細胞治療のためのソースとしての利用は近年盛んに検討されており、特に、骨や軟骨の治療への臨床応用も行なわれている。これらの組織への細胞の分化誘導法に関しては、さまざまな手法が検討されてきたが、筋細胞に関してはまだまだ数少ない。特に、三次元培養系で細胞の伸縮や伸長などの力学刺激による細胞の分化誘導の効果に関する研究はほとんどなく、本研究の成果は学術的に新しい知見を得られたといえる。	これまでに報告されてきた間葉系幹細胞の筋細胞への分化誘導法は、試薬を培地に加える方法で、のちに臨床応用する場合に、患者の生体に危険を及ぼす影響が危惧される。これに対し、本研究で力学的刺激が有効であったことは、このような問題がなく有用性が高い。また、スキャフォールドは、生体内で毛細血管を誘導して組織構成細胞を招く、組織再生能を有すると考えられたことから、生体内で大きな組織の再生も可能となる。	-	-	我々の研究室にて開発された脱細胞化方法により、皮膚を脱細胞化し、毛根を含む頭皮の再生に関する研究がマスコミに取り上げられた。	0	0	0	0	17	5	1	0	0
アトピー性疾患の疾患感受性遺伝子同定に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	有波 忠雄	アトピー性皮膚炎の全ゲノム連鎖解析は本研究がアジア人として初となる。さらに連鎖領域から疾患感受性遺伝子としてSMAD3遺伝子を同定した(論文投稿準備中)が、アトピー性皮膚炎ではこれまで全ゲノム連鎖解析から疾患感受性遺伝子を同定したとの報告はない。花粉症について全ゲノム連鎖解析から補体関連遺伝子を疾患感受性遺伝子として同定した。花粉症の全ゲノム連鎖解析は本研究が世界で初となる。また、本研究ではプロテオーム解析からも治療有効物質を同定したが、これもこれまで報告はない。	アトピー性皮膚炎において関連が確認されたフィラグリン遺伝子については、機能喪失型変異が重要で日本人においてもsubmajor geneとしてアトピー性皮膚炎の易罹病性に大きく関わっていることを確認した。フィラグリンの機能喪失変異を有する個人の疾患発症リスクは有さない個人と比較すると2から5倍程度である。花粉症患者の一部において花粉飛散時に共通して大きく変動する遺伝子群が同定されている。またプロテオーム解析からヒスタミン遊離抑制物質を同定しており、有力な花粉症治療候補と考えられる。	ガイドラインの開発には現時点では直接関与していない。今後、フィラグリンの機能喪失変異を有する現に対して治療介入試験を計画しており、もし治療効果が認められればガイドライン等で反映されることが十分期待される。	-	舌下免疫療法関連タンパク質に関する研究がMedical Tribune誌に掲載された。特許出願を行った(アレルギー疾患の治療薬且つ治療効果のマーカー、特願2008-053768)	0	59	40	3	65	8	2	0	1

遺伝性脊髄小脳変性症(16q-ADCAIII)の分子病態解明	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムデータベース研究)	石川 欽也	本研究の成果は、人類遺伝学的観点から創始者効果が非常に強い疾患の原因を同定したという点で高く評価できる。創始者効果が強い場合、当該染色体領域内に存在する遺伝子変異は全て変異(すなわち、原因)の候補であるため、同定が困難である。本研究では、家系を多数集積し候補領域を出来る限り限定化した上、候補領域の全ゲノム塩基配列を解読し同定に至った。この研究手法は今後、様々な疾患の原因探索に応用されると期待できる。	本邦に存在する原因不明の脊髄小脳変性症の半数以上を占め、全遺伝性脊髄小脳変性症の中でも第3位ほどの高頻度の疾患の原因を同定したという点で、成果を高く評価できる。この原因同定により、恩恵を受ける国民が、発症率から類推すると人口10万人中12人居ると推定できる。原因同定によって今後とは根本的治療法開発に確実に繋がる基盤が出来たと評価できる。また、難聴や糖尿病など、本疾患に高率に合併するとされる疾患の原因・病態解明にも重要であると考えられる。	原因同定が公表されれば、脊髄小脳変性症の遺伝子診断に用いられる。また、本研究を通じて、本疾患の臨床的概念や神経病理学的特徴を確立してきたため、今回の原因同定によって疾患概念の確立を完成したことになり、その内容は教科書やガイドラインの作成の基盤として用いられると考ええる。米国の国立衛生研究所(NIH)系オンライン疾患データベース、OMIM( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM</a> )にも本成果が登録された(#17210)。	本疾患は厚生労働省が定める特定疾患「脊髄小脳変性症」に認定されている病型のひとつである。現在、該当する患者さんは、7その他(1純粋小脳失調型)に該当するが、将来本研究の成果によって、従来からの箇所から分離し「16番染色体型」として新しく表記されると考えられる。原因同定によって、診断技術が飛躍的に向上し、医療経済的な効果が期待される。また将来の根本的治療法普及が実現される基礎になる成果と考えられる。	0	14	34	2	29	11	0	0	0	
ゲノム医学を用いた骨粗鬆症ならびに変形性関節症疾患遺伝子の同定・機能解析とその診断・治療への応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムデータベース研究)	井上 聡	本研究は、骨粗鬆症、変形性関節症の疾患遺伝子とその分子機能をゲノム医学を応用して解明することを目的とする。本研究事業により、これら疾患に関連するSNPを、LRP5、IGF1Rをはじめとする複数の遺伝子に同定し、疾患遺伝子としての役割を解析した。骨代謝に深く関わるエストロゲン、ビタミンDの新規作用経路を明らかにした。特にビタミンDの核内ステロイドX受容体(SXR)を介する分子作用機構の解明は国内外の注目を浴び、J Biol Chemの表紙を飾るとともに、朝日新聞等で取り上げられた。	骨粗鬆症、変形性関節症の診断・治療は未だ確立されておらず、本研究は、それら疾患遺伝子の同定と機能解明から、新しい診断・治療法へ役立てることを目的とする。研究成果として候補遺伝子ならびにゲノムワイドスクリーンでそれら疾患の診断に有望な複数のSNPを明らかにし、テララーメド医療への応用が期待された。骨治療薬であるエストロゲン、ビタミンDにおいて新規作用機構を解明し、治療の分子標的として注目された。特にビタミンDがコラーゲンを増やし、納豆や治療薬が有効なことは、毎日、朝日、読売新聞等で取り上げられた。	-	高齢社会の進展とともに、1,000万人にも及ぶ罹患をもつ骨粗鬆症、ならびに700万人以上といわれる変形性関節症に対する対策が急務となっている。これらの疾患は加齢にともなう骨量の減少、もしくは骨格系の変形・変性が病的に亢進し腰痛や骨折、運動障害、寝たきりを引き起こす症候群で、特に高齢者の生活の質を低下させ、厚生労働行政上の課題となっている。本研究は、これら疾患にテララーメド医療を導入するための基礎的研究として行われ、知的財産権の確保にも力を注いでいる。	本研究における、5万SNPゲノムワイドスクリーンの成果により、複数のP値の低いSNPと骨粗鬆症、変形性関節症、関連疾患との有意な関連を遺伝学的に明らかにし、関連した特許を二件出願中であり、知的財産権の確保からテララーメド医療への応用に向け道筋を開いた。第9回日本骨粗鬆症学会において「骨関節疾患の遺伝学」というシンポジウムや市民公開講座の企画に参画し、骨粗鬆症のゲノム医学に関連する内容を討議し、学会よりテララーメド医療への応用を啓発した。また上記のように各紙新聞記事でも取り上げられた。	1	114	25	3	144	58	2	0	4
アルツハイマー病発症の危険因子であるコレステロール代謝関連遺伝子の機能解析	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムデータベース研究)	通川 誠	ApoE3/ApoE4で異なるHDL産生作用の分子機構の解明をほぼ完了した。ApoE3によるHDL産生はApoE3>>ApoE4であり、その理由はApoE3が持つステイン間のdisulfide結合による2量体形成にあること、ApoE4ではドメイン相互作用のため相対的に働かないためであるためであることによる。HDLはAβと結合して除去する能力も持つことから、脳内HDL産生を高めることが、アルツハイマー病を治療・予防法開発になると考え(HDL療法)、脳内HDL産生を高める薬剤探索を開始した。	ApoE4は脳内HDL産生能力が弱いためAD発症の危険因子であると考えられた。従って脳内HDL産生を高めることが、ADの治療・予防になるとの仮説を立て(HDL療法)、脳内HDL産生を高める薬剤探索を開始した。脳内HDL産生増強のAD病変軽減作用は動物実験で確認されており、HDL産生を増強する薬剤は臨床応用が可能である。	-	-	1	42	6	1	32	9	2	0	2	
血小板血栓形成を制御する遺伝子の同定とその成果を用いた予防と治療の個別化	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムデータベース研究)	宮田 敏行	発現クローニングの手法を用いて血小板インテグリンの活性化に関与する細胞内因子の同定に成功した。関連の手法を用いると、血小板インテグリンを制御する他の因子の同定も可能となり、血小板血栓の形成にかかわる細胞内シグナル因子の同定に大きな道を開いた。また、ここで同定した因子も含めて、本手法を用いて同定する因子の研究は、血小板凝集の人為的制御に繋がる可能性があり、創薬への足がかりとなると期待される。	本研究では、一般住民を対象に2種のアゴニストを用いて血小板凝集能を測定しデータベース化した。私達の手法を用いると、血小板凝集能は採血後一時間以内に測定する必要があり、これまで世界でも大規模なゲノム研究には用いられていなかった。脳梗塞などの多因子疾患のゲノム関連解析研究は多くの成果が挙がっているものの、その機能の裏づけとなる研究が立ち後れている。血小板凝集能を含む私達のデータベースは、ゲノム関連解析で血栓症と関連を示した遺伝子の機能の確認に、多方面で広く貢献すると確信する。	本研究は血栓症の基礎的な側面の研究であり、本研究の成果はガイドライン等に直接用いられるものではない。	血栓性血小板減少性紫斑病は、頻度は低いものの、適切な処置をしないと致死に至る疾患である。血栓性血小板減少性紫斑病は、先天的もしくは後天的にADAMTS13活性が著減することにより発症する。本研究では、ADAMTS13遺伝子の多型を調査し変異を同定したが、いずれも活性に大きな影響を与えないものでなく、このことから先天性の血栓性血小板減少性紫斑病は極めて稀であるというこれまでの知見を裏付ける結果となった。	0	69	57	5	139	59	0	0	0	
生活習慣病の鍵分子、アディポネクチン受容体の病態生理的意義と情報伝達経路の解明	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムデータベース研究)	山内 敏正	肥満で低下するアディポネクチン(Ad)受容体(AdipoR)(Nature 423:762,2003)の内、R1増加でAMPKが活性化、R2増加でPPARαが活性化しインスリン抵抗性・糖尿病が改善。AdipoR1/R2はAd結合作用に必須受容体でインスリン感受性、糖質質エネルギー代謝、炎症や酸化ストレス等制御に生理的役割を果たす(Nat Med13:332-339,2007)。成果は受容体候補分子に関し欧米研究者との論争が終り、我々が同定したAdipoRがAdの主要受容体を証明	アディポネクチンのみならず同じ肥満で低下しているAdipoRを増加させることも個体レベルで糖代謝改善効果を有することが証明。これまでに個体レベルでAdipoRを増加させることを示してきたPPARα活性化剤の有用性がより明らかになると共にAdipoRを増加させる他の化合物の探索・開発も重要であることが示された。またインスリン抵抗性やメタボリックシンドローム、糖尿病、NASH等ヒトの病態においてAdipoRの低下が認められていないか検討し低下していれば増加させることが治療法になり得る可能性が示唆。	-	-	46	1	10	28	37	6	1	0	1	

関節リウマチ関連遺伝子の同定とその機能解析、相互関連の研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	山本 一彦	関節リウマチ(RA)は原因不明の多発関節炎を主体とした全身性疾患であり、遺伝要因の解明は病態の理解や新しい治療法、テラメードの開発につながる。我々が既にRA関連遺伝子として報告したPADI4、SLC22A4、FCRL3などについて、それぞれの遺伝子の機能を詳細に探索した。さらにRAの疾患としてのタイプ分け、治療薬との反応など、ゲノム情報を今後のRA診療に直結させるシステムを構築することを目標として研究を進めた。	現在、関節リウマチに最も特異性の高い自己抗体である抗シトルリ化蛋白抗体に関するPADI4について研究を進め、RAでは複数のシトルリ化された自己抗原が免疫応答の標的になっていることを明らかとした。	-	-	もっともインパクトの高い臨床医学誌である米国のN Engl J Med誌に、RAのゲノムについてEditorialsとして執筆するよう依頼された(N Engl J Med 357:1250, 2007)。	24	50	0	0	10	3	0	0	0	
肺がん感受性を規定する遺伝子に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	横田 淳	本研究で肺がんリスクとの相関が明らかになった遺伝子群には、これまで、がん感受性遺伝子として同定されていない新規遺伝子群が多く含まれている。よって、同研究分野の知見を大きく拡大させるものである。また、ゲノム網羅的な相関解析で見出された新規肺がん感受性遺伝子座、遺伝要因が未知であった肺腺腫・小細胞がんへの感受性を規定する遺伝子を同定できたことは、世界に先駆けた成果であり、その国際的な評価も高い。	肺がんは死亡率の最も高い難治がんであり、効果的な予防法の開発が強く望まれている。本研究で得られた情報、研究資源を基盤とし、研究をさらに進めることで、個人のがんリスクprofilingやそれに基づいた個別化予防が実現できると考える。	-	-	-	0	13	0	0	5	0	0	0	0	
ユビキチンシステムの多機能性を活用した脳神経系加齢性病態の克服	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	和田 圭司	神経細胞特異的脱ユビキチン化酵素 UGH-11 自身が神経系老化の危険因子と考えられる酸化ストレスにより修飾を受け、他の蛋白質との相互作用を含めその動態が変化することで細胞機能が低下する可能性が明らかになった。また脱ユビキチン化酵素を標的にしたin silico drug screeningで作用薬の同定にも成功した。本研究の結果は脳神経系の加齢性病態の分子機序解明に向けて先駆けとなる世界的成果であるだけでなく、治療法開発に新たな方向性を提唱したものである。	脳神経系加齢性病態についてはその予防・治療法の確立が医学的・社会的急務である。本研究では、創薬の観点でユビキチン化酵素を標的にしたヒト化合物の同定に成功するなどの成果を上げただけでなく、脱ユビキチン化酵素の病態形成に及ぼす新たな機序の可能性を明らかにするなど予防に必要な技術開発の基盤を形成する成果を上げた。	-	-	モデル動物を主体にした研究であるが、本研究での成果は認知症に代表される脳神経系加齢性病態の克服に關して根本的対応が将来可能になる展望性を大いに示した点で行政に貢献した。	0	11	7	0	25	23	2	0	8	
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	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	安田 和基	糖尿病で最も重要かつ解析が遅れている、「環境因子の効果」「 $\beta$ 細胞の分子動態」「血管を主体とした合併症解析」の3テーマを主眼とし、幅広い専門の研究者による共同研究を行った。ES細胞由来の分化系、組織由来の細胞系、発生工学的手法や自然発症によるモデル動物、さらに、糖尿病で生じる細胞障害のモデル系、など、世界でも独自の解析系を多数構築した。それらの系を用いた発現分子の網羅的解析を行い、全く新規の機能分子を含め、病態の診断マーカーや治療標的の有力な候補を多数得ている。	本研究の対象とした、環境因子の分子効果、 $\beta$ 細胞の動態、合併症などは、臨床の現場で直接臓器を得て病態解析の3テーマを主眼とし、幅広い専門の研究者による共同研究を行った。ES細胞由来の分化系、組織由来の細胞系、発生工学的手法や自然発症によるモデル動物、さらに、糖尿病で生じる細胞障害のモデル系、など、世界でも独自の解析系を多数構築した。それらの系を用いた発現分子の網羅的解析を行い、全く新規の機能分子を含め、病態の診断マーカーや治療標的の有力な候補を多数得ている。	現時点では基盤研究に相当するため該当しない。しかし、本研究で得られた分子が、今後の研究にて、病型、病期、などが示されれば、将来診療のガイドラインに取り入れられる可能性があると期待される。	本研究で得られた分子をもとにして、新たな診断マーカー・治療標的が確立されれば、遺伝因子、環境因子、ステージなどをすべて包含した病態を的確に診断し、真の個別化医療が可能になるであろう。そうすれば、糖尿病のコントロールが改善して合併症の頻度・進展ともに減少させることができ、国民の寿命やQOLの改善はもちろん、医療費抑制にも大きく貢献できると期待される。	平成18年2月、一般公開シンポジウム(ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業研究成果発表会「先端医学研究の進歩と今後」)にて、本研究のデザインと特徴、成果を発表、紹介した。	0	83	0	0	84	24	4	0	1	
遺伝子多型検査によるテラメード疼痛治療法の開発	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	池田 和隆	鎮痛薬感受性個人差には遺伝要因があると考えられてきたが、直接的な証拠はなかった。今回の研究成果によって、ミューオピオイド受容体、GIRKチャネル、POMCの遺伝子多型が鎮痛薬感受性と関連することが明らかとなり、直接的な証拠が得られた。特に、主任研究者らはGIRKチャネルが鎮痛において重要であることを世界に先駆けて報告してきたが、本研究成果によっても裏付けられた。本研究成果は、鎮痛薬感受性個人差の遺伝子メカニズム、鎮痛薬感受性の分子メカニズム、ひいては鎮痛のメカニズムの解明にも繋がるものである。	鎮痛薬感受性に大きな個人差があることが、臨床で、効果的な疼痛治療を妨げている。本研究の成果により、遺伝子多型を検査することで鎮痛薬感受性ある程度予測できるので、早期から個人々に合った疼痛治療を行うテラメード疼痛治療に道が拓かれた。	-	-	がん対策基本法では、早期からの適切な疼痛治療の実現が求められている。本研究成果は、疼痛治療を必要とする患者が、早期から適量の鎮痛薬で治療を受けられるようにするものであり、行政的ニーズに対応したものである。また、本成果による疼痛治療の進歩は、在宅医療の促進にも繋がると期待される。	本研究成果はマスメディア記事として7回取り上げられており、また、研究成果に関する公開講座には会場定員を上回る500人以上の参加者があり、一般国民から注目されている。また、企業からの関心も多く寄せられ、出願した特許に対して、実施許諾契約が締結されるなど、実用化に向けて研究が展開している。本研究成果が活用され、臨床現場でのテラメード疼痛治療が実現することが期待されている。	56	91	100	7	266	82	3	0	8

ゲノム情報を活用した薬物トランスポート発現量予測システムの構築とテーラーメイド薬物療法への応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	乾 賢一	これまで薬物トランスポート研究は、薬物の膜輸送現象の解明に重点がおかれ、発現制御機構に関する報告は乏しかった。本研究において、種々薬物トランスポートの発現プロファイル、転写機構、エピジェネティック制御、rSNP解析など、発現制御に関する情報を系統的に整備できたことは、今後生理学、薬物動態学、毒性学など多くの研究分野に有用な情報を提供すると考えられる。また、H+/有機カチオンアンポンータの分子同定とゲノム情報の集積も、国際的に貴重な研究成果と評価されている。	薬物トランスポートは抗がん剤、免疫抑制剤、糖尿病治療薬など、多くのハイリスク医薬品の体内動態を制御している。これらの医薬品の一部は、薬物血中濃度モニタリングを通して薬物治療が実施されているが、多くの場合は臨床経過を見ながら薬物投与されている。本研究において、薬物トランスポートの発現に及ぼす遺伝子多型などを同定できたため、今後はこれらの情報が薬物投与設計の際の新たな指標になりうると考えられる。また抗がん剤シスプラチンの腎毒性発現メカニズムの解明は、新たな支持療法開発に繋がることが予想される。	本研究で薬物トランスポートの発現量に影響を及ぼす遺伝子多型を3種類同定した。また遺伝子多型以外にもウイルス感染の有無など発現量に影響を及ぼす因子を同定した。このように発現量に影響を及ぼす因子は複合的であり、それぞれの因子を考慮した薬物投与設計のアルゴリズムを作成することが、「個々の薬物療法」を実現する上で重要となると考えられる。今後ハイリスク薬の投与設計のためのアルゴリズム(ガイドライン)が作成できれば、本研究成果はその基盤情報として大きく寄与することが期待される。	糖尿病、高血圧、がんなど幅広い疾患の薬物治療に関わる薬物トランスポートのゲノム情報が整備できた。今後その情報を用いたテーラーメイド薬物療法の実現によって、医薬品の副作用減少による医療費の削減や、疾病にかかる期間の短縮による労働生産性の向上など、国民の医療・社会生活の向上が期待される。また、本研究成果の創薬への応用として、至適体内動態特性を有する医薬品の開発や、薬物トランスポートの発現誘導・抑制に基づく新規薬物送達法の確立など、新たな医療技術の提供が可能になると予想される。	主任研究者乾は、平成18年度日本薬学会賞(薬物動態制御機構の解明と臨床応用に関する研究)を、また研究協力者寺田は、平成19年度日本薬学会奨励賞(ペプチドトランスポートの機能と発現制御に関する研究)を受賞した。また、乾は、本研究課題に関する研究内容で、国内学会で3回、国際学会で9回の招聘講演を行った。さらに、2008年4月の国際Pharmacogenomics会議(韓国)で招聘講演を、5月の国際薬物動態学会(上海)でプレナリールークチャーを行うなど、本研究分野のリーダーとして高く評価されている。	0	45	8	3	52	34	0	0	0
遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	河野 雄平	我が国で3300万人以上の患者数が存在する高血圧におけるテーラーメイド医療の確立は切望されることである。本研究プロジェクトでは特に臨床的に重要な3種の降圧薬、利尿薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬・カルシウム拮抗薬の降圧効果と副作用関連遺伝子多型に関する検討を無作為交差法による臨床試験とゲノム網羅的遺伝子解析を行った世界的にも類をみない研究であり、本研究によって得られた成果ならびにデータベースは今後のPharmacogenomics研究の進歩に貢献するものと考えられる。	降圧薬の効果は個人差があることが知られている。これは体質に依存することなどが大きく、降圧薬の効果に関連する遺伝子の素因の解明は高血圧テーラーメイド診療確立の礎となる基礎情報である。本研究プロジェクトにより3種の降圧薬、利尿薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬の関連遺伝子多型が明らかになることが期待される。これにより高血圧診療の飛躍的進歩に貢献する可能性がある。	高血圧のガイドラインに対して具体的に本研究成果を取り入れは行われていないが、遺伝的背景を考慮して薬物選択を行うようになってきた。降圧薬の効果や副作用発現には個人差があり、遺伝情報に基づく薬物選択は今後ガイドラインに取り入れられる可能性があり、本研究の成果はその基盤情報として大いに貢献する可能性がある。	我が国で3300万人以上の患者数が存在する高血圧の診療とくに薬物治療をより効果的に有効なものにするためには個人の体質にあったより効果的で副作用の少ないテーラーメイド医療の確立が急務である。本研究プロジェクトの成果から最も効果的な降圧薬を遺伝子情報から選択して処方するテーラーメイド医療の確立が可能となる可能性があり、医療経済的にも大きく貢献することが期待される。	本研究プロジェクトが始まる直前、日本経済新聞(平成17年1月25日)病を知る遺伝子診断④-降圧剤の感受性とSNPとして我々の降圧薬関連遺伝子同定のための取り組みが紹介された。このように降圧薬を遺伝子から選択するテーラーメイド医療は患者さんにも非常に強く求められているものと考えられる。	2	79	8	0	63	36	0	0	0
インスリン分泌促進型経口糖尿病薬の薬物応答関連遺伝子の多型探索及びそのテーラーメイド投薬への応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	齋藤 嘉明	インスリン分泌促進型経口糖尿病薬(スルホニルウレア剤)の一次無効に関しては、国際的にも、またCYP2C9多型の関与を示す報告は存在せず、新たに受容体及び薬物トランスポート多型の関与を明らかにした学術的意義は大きいと思われる。また二次無効に関しては、白人でIRS1及びKCNJ11多型との相関が報告されているのみであり、8遺伝子15多型の相関を明らかにした本研究の成果は、専門的・国際的に誇れるものと自負する。	インスリン分泌促進型経口糖尿病薬(スルホニルウレア剤)は2型糖尿病の経口治療において最も頻りに使用される薬剤である。しかし、投与初期から十分な薬効が得られない「一次無効」が起こり、また一旦は薬効が得られたものの長期適用に伴い薬効が消失する「二次無効」が約2割で発生し、臨床問題となっている。これら一次無効及び二次無効発現に関し、その予測法を確立した本研究の臨床的有用性は高いと考えられる。	今回開発した一次無効及び二次無効予測法は、医薬品申請にあたっての薬理学的情報の取得及びこれを利用した投薬法に関する今後のガイドライン作製に有用な一例となる。	-	-	0	18	0	1	13	2	1	0	0
迅速・簡便・超高感度新規SNPs検出法による薬剤応答性遺伝子診断システムの開発	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	藤原 一彦	本基板上におけるプライマー伸長法による遺伝子検出法は、Nucleic Acids ResearchのWEB版にて掲載され、内外からの問い合わせがあった。	-	-	-	-	0	1	0	0	2	0	12	0	0
乳癌患者における抗体療法効果・副作用規定因子の探索	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテーラーメイド研究)	藤原 康弘	HER2強発現乳がんに対するトラスツマブの臨床効果には差異がある。本薬は抗体医薬であり、ADCC活性がその抗癌効果に影響を与える可能性が示唆されている。本研究の成果の内、ADCC活性に関連すると思われる、1)血清内フロンダーゼ活性 2) 血漿中タンパクのN型糖鎖(2534糖鎖)3) 抗体受容体の遺伝子多型などがトラスツマブの臨床効果と相関するというデータはこの仮説を支持し新規性がある。又、末梢血液を用いたマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル研究は希少であり、臨床応用が期待される。	トラスツマブは進行・再発乳がんのみならず、術後補助療法に対しても昨今適応拡大された。又、術前化学療法においても有望な成績を示している。近い将来承認されるHER2を標的とした薬剤には、チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブがある。現時点では、トラスツマブ不応のHER2陽性乳がんに対して用いるが、今後、トラスツマブとどちらを先行的に用いるかの指標が必要となる。本研究のトラスツマブの臨床効果を予測するバイオマーカーの同定は、他治療の中でトラスツマブを優先的に選択するための指標になりうる。	米国における乳がん治療のガイドライン(NCCNなど)には、術後補助療法の一部に、アレイベースによる遺伝子発現解析(Oncotype DXなど)が項目として組み込まれている。本邦のガイドラインには、未だそのようなバイオマーカーが項目として用いられることはない。トラスツマブ治療に限定されたものに関しては、欧米、本邦ともない。分子標的薬剤が多く導入され、バイオマーカーのエビデンスが蓄積されていくと、将来的にはガイドラインに組み入れられていく可能性がある。	本研究の成果にみられるようなトラスツマブの臨床効果の予測因子の確立は、治療成績の向上のみならず、個別化治療の発展を進め、高額抗癌性腫瘍薬により医療費の削減につながると思われる。	第15回日本乳癌学会(横浜)2007年6月29日において、清水らが「薬物療法における乳癌の個性診断」のシンポジウムで発表した。	0	83	0	0	22	57	5	0	0

オーダーメイド薬物治療のための革新的なベッドサイド遺伝子診断法の開発と応用	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	松原 洋一	ファーマコジェネティクスに基づく個別化薬物療法はその臨床的重要性が唱えられて久しいが、実際に一般の医療機関で実施することは困難である。本研究では、この問題を解決すべく、国内外に例を見ない迅速・簡便・安価な遺伝子検査法を開発することに成功した。この手法では、血液を用いることなく、一般病院の臨床検査室レベルで、60分以内に薬理遺伝学的遺伝子多型を検出することが可能で、これまでにない画期的な技術である。	本研究により、唾液を用いた遺伝子診断が可能となったことは、今後のオーダーメイド薬物療法の普及にとって大きな意味を持っている。臨床の現場において、薬剤処方の適否だけを目的として痛みや不快感を伴う採血を実施することは難しく、また肺炎やHIVなどの感染の危険性も無視できない。唾液をもちいた遺伝子診断の普及は、ファーマコジェネティクスに基づく個別化薬物療法の発展と普及に欠くべからざる手技となるであろう。	本研究では、新しい技術の開発に焦点をあわせたものであり、ガイドライン等の作成は行っていない。	ファーマコジェネティクスに基づく個別化薬物療法については、今すぐにも実践することによって薬害を未然に防止できるものが少なくない。もはや基礎的な研究にばかり力を注いでいる場合ではない。本研究で完成された遺伝子診断技術を一般病院で普及させ、オーダーメイド薬物療法を臨床の現場へ導入していくことにより、わが国における薬害防止、医療コストの削減、国民の健康増進に大きく寄与するものと予想される。	これまでに例をみない、唾液を用いた迅速・簡便・安価な遺伝子検査法の実現に成功したことにより、本研究の成果は日経産業新聞の1面トップ記事に取り上げられた(平成19年8月23日)。	0	31	1	0	12	5	1	0	0
アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子治療法の開発研究	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	小澤 敬也	1)安全性の観点から期待されるアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターに関する基盤技術の開発を進めた。ベクター作製法では、パキロウイルスを利用する方法を改良した。AAVベクターを用いた遺伝子治療法については、高血圧症・高脂血症・動脈硬化症・肺動脈性肺高血圧症などを対象とし、疾患モデル動物で有効性を確認した。2)AAVの特徴を利用した第19番染色体部位特異的遺伝子組み込み法の開発を進めた。3)AAVS1内部のインスレーター領域を標的としたAAVベクターを作製したところ、遺伝子発現レベルの増強を認めた。	遺伝子治療臨床開発の世界的状況を見ると、AAVベクターを用いた場合でも免疫反応が大きな問題となっており、その実態の解明と対策に関する研究をサルや小動物を用いて推進した。遺伝子導入前のベクターキャプドに対する中和抗体については、検出感度の向上を図り、低力価の中和抗体でも遺伝子導入効率を著しく阻害することを見出した。また、導入遺伝子産物に対する免疫反応については、免疫抑制剤が有効であることを示した。尚、骨格筋を標的とする場合は、肝臓の場合に比べてより長期間の免疫抑制が必要と考えられる結果を得た。	AAVベクターを用いた遺伝子治療の臨床応用を今後推進していく上で、至適血漿型に関するガイドラインが必要になると考えられるが、その基礎データを蓄積することができた。	遺伝子治療に関しては、ウイルスベクターの副作用(代表例:レトロウイルスベクターを用いた場合の、挿入変異を契機とした白血病の発生)に対する懸念から臨床応用を目指した研究が停滞している。本研究は、安全性の高いAAVベクターを用いた遺伝子治療法の開発に取り組むことにより、打開を図ろうとしたものである。部位特異的遺伝子組み込み法の開発も、幹細胞レベルをターゲットとした遺伝子治療の安全性を高めることを目的としており、行政的観点からも重要である。	疾患モデル動物でのIL-10発現AAVベクターを用いた遺伝子治療実験から、高脂血症や高血圧に対するIL-10の作用機序の解析を進めることができた。得られた知見は、治療の分子標的の探索など、創薬を進める上で役に立つものと考えられる。また、AAVS1内部のインスレーター配列のところに、導入遺伝子の発現レベルを高める作用があることは予想されなかった新知見であり、今後の解析が注目される。	0	39	5	2	21	8	1	0	0
遺伝子治療を目指した新規パキロウイルスベクターの開発	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	松浦 善治	1)gp64を完全に欠損させたターゲットング可能なパキロウイルスベクター系を開発した。2)HCV感染細胞のみ効率よく活性化されるように設計した組換えパキロウイルスを構築した。3)パキロウイルスによる自然免疫を誘導するにはMyD88-TLR9非依存的なシグナル経路の存在が示唆された。4)HEV-LPの結晶構造の解析に成功した。5)HEV-LP形成に必要なアミノ酸領域を同定した。	臨床応用できるまでのベクター開発は達成できなかった。	—	—	—	0	8	0	1	6	3	1	0	0
タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備	17	19	創薬基盤推進研究(ヒトゲノムテラメード研究)	小林 英司	医療における研究的側面については、ニュルンベルグ綱領に始まり、ヘルシンキ宣言、ベルモントレポートなど種々の学術的研究、行政的検討がなされてきた。学術的に研究と診療行為の境界は議論が多く、専門家の手によってすら未だ明解な解答はなされていない。わが国においてはこのテーマに関し前述の3つのコード、レポートに匹敵する体系的検討はない。本研究で得られた事実の蓄積が基盤になり、研究と診療の境界についてわが国としての考えを確立する第一歩になると考える。	大きな問題を内包しつつ一般化の途にある生体ドナーや遺伝子診断、今後の発展が期待される再生医療について、医療行為の中にある研究的側面を明示し、その功罪を考え、マイナス面の最小化への提言を行った。特に若手への教育が重要であるとの結論を得、実効的方策を提言した。	生体ドナー保護に関する継続的配慮の必要性とその準備。準備完了後、実行に移す予定。生体ドナーの親等制限の再検討を論文として発行。医療行為の中にある研究、研究的行為の認識を高める必要性と、そのための試験教材の作成。教材は使用環境が整い次第、実地に用いる。遺伝病(家族性アミロイドポリニューロパチ)の遺伝子診断に関する実地に根ざしたガイドラインの策定。まずは自主ルールとして使用を開始。	本研究は先行2研究(創薬等ヒューマンサイエンス研究事業「公共的な研究利用ヒト組織バンクシステムの構築の検討」、科学技術振興調整費「先端医学の認知に向けた社会的基盤調査」)の成果をもとに行った。また厚労科研特別研究「生体肝移植ドナーの安全性とケアの向上のための研究」のフォローアップの準備を行った。このように、個々の研究を、そこで終結させることなく、有機的に統合し、わが国の先端医療研究が医療環境の中で無理なく健全に発展するという大目的に向かって研究を進めた。	医学研究の健全な発展に向け、主任研究者小林が提唱してきた「患者本位のインフォームド・コンセント」「専門家と市民の双方向対話」に加え、第三の要素として「専門家集団の自律性」というキーワードが内容を持った形に世に送り出されることになった。今後、この自律性と法・指針の高輪モデルがわが国の医療機関における臨床研究の理論的支柱になるものと思う。	8	9	11	9	13	2	1	0	0



薬物代謝に関与する発現タンパク質の超高感度検出と解析	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	甲斐 雅亮	本研究に用いた発光プローブは、結合している低分子量化学発光物質数に応じ、数分以内で強く発光するので、チップ膜上のCYPを迅速かつ簡便に検出できる世界最高感度の手法を開発できた。しかし、多種抗体が必要な網羅的検査法実用化のためには、CYPを特異的に認識し、強い結合性を示す安価なアプタマー核酸を創製する必要がある。そこで、4の25乗種類のDNAプールの中からCYP3A4と結合する59 mer DNAアプタマーとRNAアプタマーを探索し、それらを分離検出することができた。	本研究で開発したCYP類のプロテインチップサイドイッチ検出法により、薬を投与した動物やヒトの肝細胞内のCYP発現量を測定できる可能性は高いことが分かった。しかし、検出されるCYPの種類は、入手できる抗体が2-3種類しかないため、極めて限られたものになる。そこで、抗体代替用アプタマーを創製する必要があることが分かった。さらに、日常検査として肝細胞を用いるには不適切であるため、採取が容易な口内粘膜細胞などの代替細胞の検体調製技術の開発研究が必須であることが分かった。	現在、各種CYPタンパク質は極めて高価であり、それらのモノクローナル抗体の作成技術が企業にあっても、免疫には大量のCYPが必要となるため、需要の少ない各種CYP抗体類の作成には、莫大な経費が必要である。したがって、抗体の代替としてアプタマー核酸が開発できれば、いつても誰でも、それらを試験管内で大量合成できるので、検査費用が極めて安価になる。このような特殊な検査法の開発には、経費の掛からない手法技術並びに日常的検査に相応した検体調製技術など、現実的な手法を構築させる研究支援が必要と考える。	安価かつ簡易なプロテインチップ膜を用いるCYP類の新しい検査技術を開発することができた。さらに、この検査原理は、各種腫瘍(がん)マーカーやプリオンタンパク質などの特殊な生体タンパク質の迅速な検査法としても応用できる。	肝細胞の代替として日常的に入手できる検体の調製技術は、薬によって発現されるCYPの定量的検査において重要な要素であるが、今後の医薬品開発においても、有効性及び安全性評価に対する新たな評価法を提供するものである。極めて社会的に意義あるものと考えられる。	0	6	1	0	27	14	1	0	0
ES細胞由来神経細胞を用いた薬剤の神経毒性評価システムの開発と神経毒性関連遺伝子・タンパク質データベース構築	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	金村 米博	ヒトES細胞由来神経細胞を応用した薬剤応答性評価試験系の構築に成功した。本研究成果は、今後、発症が予測される内在性ヒト神経細胞に対する薬剤開発プロセスの先駆的研究の一つに成り得る先進性に富んだ成果と考える。また、構築に成功した2つの主要なデータベースはヒト正常細胞を用いて取得した情報で、学術的に極めて貴重な情報を含むデータベースであり、その応用範囲は高いものと考えられる。	一般臨床の現場で神経疾患治療に標準的に使用される薬剤の、正常ヒト正常神経幹細胞・前駆細胞に及ぼす影響・細胞毒性を明らかにすることができた。本研究成果は、薬剤の内在性ヒト神経細胞に対する毒性・副作用を考えると、有益な情報をもたらす成果であり、臨床的観点から貴重な成果であると考えられる。	ヒト正常細胞・組織に関連した2つの主要なトランスクリプトームデータベースの構築を行い、一般公開できる体制を整えた。本研究成果は、研究プロジェクト成果の社会還元という点で社会的意義が大きく、国民福祉、健康増進に大きく貢献できる成果であったと考えられる。	本研究で得られた薬剤応答性評価試験系は、近年開発され、現在、国を挙げてその応用技術開発が進められている人工多能性幹細胞(iPS細胞)を使用した創薬研究への応用も十分可能なものであり、今後、ヒトPS細胞を応用した創薬研究の加速と発展にも大きく貢献できると同時に難治性神経疾患に対する有効かつ安全な薬剤開発を効率化する支援技術としての応用性が見込まれ、行政的観点からも有用な成果であると考えられる。	ヒトES細胞を創薬研究に応用した成功例の一つとして、社会的にインパクトのある成果を発信できたものと考えられる。また、構築に成功した2つの主要なデータベースは従来から多くみられる動物細胞が主体のデータベースや癌細胞に由来する株化細胞のみを使用したデータベースとは一線を介するもので、インパクトのある成果であると考えられる。	2	26	0	5	58	7	3	0	0
薬物の毒性発現を決める薬物動態・効果制御分子の推定と毒性回避を指向したスクリーニング系の開発	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	杉山 雄一	薬物の毒性発現を決定付ける一要因となる薬物の体内動態や臓器分布を規定する薬物トランスポートの複数の臓器における役割を多数の事例解析を通じて明らかにした。さらにその過程で、トランスポートの重要性を示すための新しい評価実験系を多数構築した。これらの実験系は創薬スクリーニングにも応用可能であり、創薬初期段階においてトランスポートのスクリーニングを行なう重要性をあわせて示すことが出来た。	in vitroやin vivoノックアウト動物を用いた実験から、薬物動態・薬効・副作用に対するトランスポートの重要性を示した事例を元に、遺伝子多型を利用してヒトにおけるトランスポートの重要性を示すための臨床研究を行うことで、複数の事例において薬物トランスポートが薬物の体内動態や薬効に関係することを示した。さらにヒト腎臓の取り込みトランスポートAT1、OAT3の臨床で用いる機能評価プローブの開発を行うため、相互作用試験を健常人でとり行い、プローブ薬の妥当性を一部示すことが出来た。	本研究がガイドラインの開発に直接つながった例は現時点でないが、非臨床薬物動態の評価法としてモデルとなりうるような実験系を構築しており、将来方法論などが取り入れられる可能性は考えうる。	現時点でとくにないが、研究代表者の杉山は、現在マイクロドーズ臨床試験関係の学会より招聘講演を受けていることから、本研究の中のプローブ薬のコンセプトは共通するものであるといえる。	研究代表者である杉山は、本研究の成果に際して、世界各国の代表的な薬学関係の学会より招聘講演を受けていることから、本研究が世界の創薬研究者に注目を集めていることの現れであると考えている。また、2006年に"John G. Wagner Pfizer Lectureship Award in Pharmaceutical Sciences"を受賞したことも本研究の内容が含まれている。	0	28	8	4	46	45	0	0	0
ヒト末梢血中リンパ球を用いたトキシコゲノミクス基盤研究	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	藤村 昭夫	末梢血中細胞を用いたトキシコゲノミクス研究の基盤を整備し、患者を対象としたトキシコゲノミクス研究を実施することが可能になった。また、薬物の腎障害の有無を鑑別するための新しい評価法を確立した。さらに遺伝子発現情報により、三酸化ヒ素による有害反応がスーパー・オキシドによるものであることを見出し、その軽減法を見出した。	本研究によって確立した腎障害の有無を鑑別する新しい評価法を、創薬の段階で用いることによって、臨床の場でもより腎障害の少ない、安全性の高い医薬品が開発されるものと考えられる。さらに、三酸化ヒ素は白血病の治療に用いられているが、その有害反応を軽減するためには抗酸化作用のあるα-リポ酸を併用することが有用であることを見出した。	-	より安全性の高い医薬品の創薬、および患者における有害反応の早期予測が可能となる。その結果、医薬品に対するリスクマネジメントの質が向上し、それによって国民の安全な生活が確保される。	-	1	4	0	0	2	0	2	0	0
ストレス遺伝子チップを用いた医薬品の副作用機構の解明と、副作用のない新規医薬品開発戦略の確立	17	19	創薬基盤推進研究(トキシコゲノミクス研究)	水島 徹	本研究で開発した改良型ストレス遺伝子チップは、トキシコゲノミクスの研究に有用であると考えられる。実際我々はこのDNAチップを用いてNSAIDsで誘導されるストレス遺伝子の解析を行い、NSAIDs薬感受性の個人差を規定している遺伝子多型の候補遺伝子の同定に成功した。	これまでの我々の研究から、COX-2に対する選択性がなく、かつ膜傷害性のないNSAIDsは、胃潰瘍誘発副作用、及び心筋梗塞誘発副作用のない真に安全なNSAIDsになることが示唆されていた。本研究で我々はこのアイデアに従い、実際にCOX-2に対する選択性がなく、かつ膜傷害性のないNSAIDsのスクリーニングを行い、そのようなNSAIDsが胃潰瘍誘発副作用、及び心筋梗塞誘発副作用のない真に安全なNSAIDsであることを示した。	-	-	本研究から生まれたNSAIDsの抗アルツハイマー病作用に関しては、2007年9月11付けの新聞各紙、及びテレビで広く報道された。	0	21	12	1	15	9	0	0	0