

アジア・アフリカ学術基盤形成事業 平成 22 年度 実施報告書

1. 拠点機関

日本側拠点機関:	明治薬科大学
(タイ王国) 拠点機関:	チュラロンコーン大学薬学部
(インド) 拠点機関:	全インド医科学研究所
(フィリピン) 拠点機関:	フィリピン大学

2. 研究交流課題名

(和文): 生物活性天然物や酵素の機能を生かした難病早期診断・治療薬の開発

(交流分野: 創薬化学)

(英文): Development of effective method for early diagnosis and treatment of intractable disease utilizing characteristics biologically active natural products and enzyme

(交流分野: Medicinal Chemistry)

研究交流課題に係るホームページ: <http://www.my-pharm.ac.jp/AACDD/index.html>

3. 開始年度

平成 22 年度 (1 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関: 明治薬科大学

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名): 学長・久保陽徳

コーディネーター (所属部局・職・氏名): 大学院薬学研究科・教授・櫻庭均

協力機関: 千葉大学大学院薬学研究院、東京大学大学院薬学系研究科、
東京都臨床医学総合研究所

事務組織: 支援事務総括 管理グループ・総務チーム (国際学術交流担当)

総務チーム・チーフ 市川 肇

財務チーム・チーフ 垣尾将貴

相手国側実施組織 (拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

(1) 国 (地域) 名: タイ王国

拠点機関: (英文) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

(和文) チュラロンコーン大学・薬学部

コーディネーター (所属部局・職・氏名): (英文) Department of Pharmacognosy and
Pharmaceutical Botany・Associate Professor・Khanit Suwanborirux

協力機関：(英文) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University
National Institute of Health
(和文) コンケーン大学薬学部、プリンス・ソクラ大学薬学部、
国立衛生研究所

(2) 国(地域)名：インド

拠点機関：(英文) All India Institute of Medical Sciences

(和文) 全インド医科学研究所

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文) Faculty of Medicine・Professor・
Yogender Kumar Gupta

協力機関：(英文) National Institute of Pharmaceutical Education and Research

(和文) 国立薬学教育研究所

(3) 国(地域)名：フィリピン

拠点機関：(英文) University of Philippines

(和文) フィリピン大学

コーディネーター：Marine Science Institute・Professor・Gisela Padilla Concepcion

協力機関：(英文) Research Center for the Natural Sciences, University of Santo Tomas

(和文) サント・トマス大学・天然資源研究センター

5. 全期間を通じた研究交流目標

新規化学療法剤のソースとなる様々な天然資源が豊富に自生するアジア地域の創薬の専門家と最新の設備と高度な知識と技能を備えた我が国の研究者が協力して、いくつかの難病に対する早期診断や効果的治療システムの開発を目指します。本事業は、拠点機関が2006～2008年度に日本学術振興会アジア・アフリカ学術基盤形成事業において展開してきた研究課題「亜熱帯生物由来天然物を創薬シードとする医薬品開発研究」で構築した創薬ネットワークを生かしながら、相手国側に生息する様々な生物活性天然物のうち、注目すべき機能を発現し、新しい癌の化学療法剤として世界的に注目される海洋天然物やアジア地域に蔓延する新興感染症の早期診断・治療薬の開発に関連する創薬研究のさらなる展開に加えて、新たな臨床的創薬課題として我が国や欧米において注目されている遺伝性難病であるリソソーム病の中でも発生頻度が高いファブリー病に対する早期診断や効果的治療システムの構築を目的としたアジア圏における動向調査とバイオマーカーの検索を国際共同研究として展開します。本事業では主に三つの創薬研究課題を取り上げ展開します。

【研究課題1】「ファブリー病に対する早期診断・治療システムの構築」

我が国をはじめ先進国において遺伝性難病のひとつとして知られるリソソーム病を対象として、生化学、分子遺伝学および構造生物学的な視点から、診断と創薬のための臨床基礎研究を展開します。本研究では酵素補充療法が有効であるファブリー病に焦点をあて、

その早期診断と早期治療のためのシステム構築とバイオマーカーの確立を目指します。

【研究課題 2】「海洋生物由来イソキノリンアルカロイドを創薬シードとする化学的研究の展開と作用機構の解明」

相手国に生息するホヤや海綿の二次代謝物のうち、新規活性発現機構を発現する可能性が高いイソキノリンアルカロイドを癌の創薬シード化合物として、標的分子の安定共有手段の確立に必要な天然物の探索、効率的な合成経路の開発、各種誘導体の合成と生物活性試験の展開、マイクロアレイなどの作用機構の解明に必要な分子情報の収集と解析などによる制癌剤の重篤な副作用の軽減を含めた分子標的薬の開発を目指します。

【研究課題 3】「アジア圏に蔓延する新興感染症の早期診断と薬用植物成分を利用した効果的治療薬の開発」

相手国に蔓延する侵襲真菌感染症の起因菌の比較ゲノム解析から、薬剤耐性および病原因子関連遺伝子あるいは株特異的遺伝子領域を解明することにより高精度な分子疫学マーカー、診断薬と薬用植物成分を基盤とする治療薬の開発を目指します。

これらの研究を展開するにあたり、すべての研究成果は共有する知的財産ですが、研究材料としての生物資源はあくまで相手国の貴重な財産です。さらに、将来的に相手国側の医薬品産業の発展に結び付けられるように、相手国の若手研究者の育成につとめます。一方、日本側若手研究者・大学院生に対して、それぞれの創薬研究を通して、専門的知識と技能の研鑽の場を提供します。さらに、同世代の相手側研究者の研究環境や社会的背景を正確に把握し、共同研究において担当すべき役割を十分に理解した上で、国際的に通用する創薬基礎研究者の育成に努めます。

6. 平成22年度研究交流目標

【研究協力体制の構築】

日本学術振興会アジア・アフリカ学術基盤形成事業（2006～2008年度）で展開した研究課題「**亜熱帯生物由来天然物を創薬シードとする医薬品開発研究**」（研究代表者：森田隆司）において明治薬科大学アジア・アフリカ創薬研究センターを中心として、相手国（タイ、インド、インドネシア）に構築した創薬ネットワークを利用しながら、本年度は、今回の研究課題「**生物活性天然物や酵素の機能を生かした難病早期診断・治療薬の開発**」に関連する三つの研究課題のもと、その相手国であるタイ、インド、フィリピンとともに国際共同研究を展開し、創薬をキーワードとするネットワークの拡充に努めます。特に、相手国側に豊富に存在する海洋生物資源や植物資源の医薬品としての有効利用を目指します。一方、最新の技術による酵素の遺伝子組み換え技法の積極的な利用による難疾患の早期診断・効果的な治療システムを構築します。なお、本創薬ネットワークを周辺諸国に迅速に拡大させるため韓国やインドネシアの専門家をフィリピンの研究協力者として事業メンバーに加えました。

【学術的観点】

研究課題 1 (R-1)：リソソーム病は、細胞内のリソソーム内に存在する加水分解酵素の活性

低下により、本来は代謝されるべき基質が蓄積して発祥する遺伝病です。ヒトでは、これまでに約 40 種類のリソソーム病が知られており、先進諸国の小児科や内科などの臨床分野において重要な疾患群のひとつです。これまではその診断は困難であり、根本的な治療手段が皆無でした。櫻庭はリソソーム病の中でも比較的発生頻度が高いファブリー病をモデルとして、その遺伝子とタンパク質構造を解析するとともに、それらの情報を手がかりとして病態発生機構の解明に成功しました。一方、リソソーム内で加水分解を担う酵素と同じ機能を持つ人工酵素を構築しました。また、早期診断のためのファブリー病・スクリーニングシステムを開発しました。しかし、アジア圏では、これまで本疾患の動向調査がほとんど実施されていません。そこで、本年度は、すでにファブリー病患者の存在が報告されている韓国において、早期診断システムを用いた動向調査を実施します。また、インド側共同研究者とともに同国における本疾患の予備的調査を展開します。

研究課題 2 (R-2): 海洋生物が生産する二次代謝物のうち、新規制癌剤として有望なイソキノリンアルカロイドに焦点をあて、原海洋生物の調査、含有成分の探索、化学的手法による様々な誘導体の合成、生物活性の検定とデータ解析を経て、開発候補化合物の選定を行います。本年度は、すでに興味深い研究成果が得られているタイの青色海綿や群体ホヤを題材とした創薬研究を継続して実施します。さらに、同種の青色海綿の生息が確実であり、すでに予備的な探索研究を開始したフィリピンとの共同研究を本格的にスタートします。

研究課題 3 (R-3): 亜熱帯地域に蔓延する新興感染症の迅速な診断法の確立を目的としてタイの研究者の協力のもとに調査研究を実施します。一方、相手国に豊富に生息する熱帯果実の皮のアルコール抽出液を材料として真菌増殖阻害活性、神経幹細胞の増殖抑制、チロシンキナーゼ機能阻害活性を指標としたランダムスクリーニングをタイとフィリピンで実施し、新たな創薬シード化合物の発見を目指します。

【若手研究者の養成】

相手国から次世代の創薬研究を担う若手研究者あるいは大学院生を数ヶ月間招聘し、創薬基礎研究を展開します。さらに、その課程で研究背景の的確な把握と、具体的な実験の効率的な展開に必須な技術を伝授します。一方、日本側の若手研究者は同世代の相手側研究者が置かれている研究環境や社会的背景を正確に把握し、共同研究において担当すべき役割を適切に理解し、創薬基礎研究を展開します。さらに、マニラで開催する第一回創薬セミナーにおいて相手国側および日本側若手研究者にポスター発表の機会を提供し、外部評価結果を踏まえて、さらなる研究展開に必要な情報の収集と問題点の抽出及び解決策の提示につなげます。

7. 平成 22 年度研究交流成果

7-1 研究協力体制の構築状況

R-1: 韓国において、ファブリー病の動向調査を実施しました。次に、韓国から微量臨床資料を明治薬科大学に運搬し、発生状況調査を実施することにより、韓国との共同研究実施体制を構築しました。現在、インドにおける動向調査の実施を準備しています。

R-2: タイ国では Khanit Suwanborirux 博士（チュラロンコーン大学薬学部）によって、標的海洋生物が適切に管理されており、必要に応じて採集する体制が確立されました。なお、同博士は青色海綿の養殖を試みました。一方、標的天然物の生産に関わる酵素の探索と機能解明を伴う遺伝子工学の研究が阿部郁朗教授（東大院薬）を中心として展開されました。一方、フィリピンの海洋生物の生態調査および採集は Gicela P. Concepcion 教授のグループが担当し、必要に応じて成分検索における技術提供を Khanit 博士と日本側で分担して行いました。

R-3: タイ国側研究協力機関であるタイ国立衛生研究所には、同国の全感染症例株が集積されています。従って、当該研究機関との強固な研究体制を構築することは、精度の高い研究が実施可能となります。日本側からフィールドワークを含めた研究展開に向けた技術転移を行うことにより強固な研究基盤体制を構築しました。

タイではコンケン大学の Ploenthip Puthongking 博士が、インドネシアではバンドン工科大学の Euis Holisotan Hakim 教授が、それぞれ自国の果皮を収集し、エキスを作成し、明治薬科大学において生物活性試験を実施しました。期待した活性を示したエキスについて、分離、精製、構造解析を行いました。フィリピンにおいて、同様の研究協力体制がサント・トーマス大学の Maribel Nonato 教授によって構築されました。

7-2 学術面の成果

R-1: 有効な治療法が開発されたファブリー病は遺伝性難病のひとつであり、近年、臨床的に重要な疾患であると世界的に注目されています。本事業では、アジアにおけるファブリー病患者を迅速に診断するためのシステム開発を目的として、まず、日本において、原因不明の腎、心および脳血管障害の患者群の中からファブリー病患者を的確に発見するため、微量の血液を試料として、ファブリー病関連酵素の活性を簡易に測定するハイリスク・スクリーニングシステムを構築しました。次に、韓国の研究協力者とともに、濾紙にしみ込ませた血液を試料として当該酵素活性測定を行う新生児に対するスクリーニング法を開発しました。これらの実績を踏まえて、アジアにおけるファブリー病早期診断システム構築に向けて、インドの研究協力者と進むべき方向性と問題点について討議しました。

R-2: タイ、プーケット島沿岸に生息する群体ホヤ *Ecteinascidia thurstoni* の擬似二次代謝物として得られるエクチナサイジン 770 (Et 770) の C サブユニットに着目し、2'-N-アシル誘導体を効率よく得るための保護基の選定を経て、様々な化合物の合成に成功し、ヒト実験腫瘍細胞に対する細胞毒性を指標とする構造活性相関により、これまでで最強の活性を示す化合物を見い出しました。フィリピン側拠点機関の協力を得て、同国における青色海綿の生態調査を実施することにより、標的海洋生物の生息地を特定し、その採集に成功しました。レニエラマイシン G はレニエラマイシン系海洋天然物の中で、本系天然物の活性発現に必須とされている官能基を持たないために、新たな活性発現機構が潜在していると推定され、ここ数年間に4つの全合成が報告されるなど世界的に注目を集めています。昨年度、新たな経路により本海洋天然物の全合成に成功しました。

R-3: マルネッフィ型ペニシリウム症(起因菌 *Penicillium marneffeii*)は易感染性宿主に好発する深在性真菌感染症です。本症はタイを含む東南アジア地域が高浸淫地域であり、その感染力と致死率は高いレベルにあります。1980年代に初発例が報告されて以来、その患者数は増加傾向にあります。平成22年度は、タイ国立衛生研究所真菌研究室との共同研究から、HIV患者由来の*P. marneffeii*株を多数収集しゲノム中の高度多変異領域について解析しました。その結果、タイ人患者由来株は多様性を示さなかったことから遺伝的にクローナルである可能性が示唆されました。そこで、当該領域を標的とした TaqMan probe を用いた real-time PCR による迅速・高感度 DNA 診断法を構築しました。また、疫学調査から、タイ国では本症は HIV に合併する感染症では上位に位置する感染症であることを明らかにしました。一方、熱帯産フルーツの果皮を材料として、受容体型チロシンキナーゼ VEGFR2 (KDR) 阻害活性を指標とするシード化合物の探索を Dr. Ploenthip (コンケン大学) とともに展開しています。これまでにマンゴステイン (*Garcinia mangostana*)、ミロバラン (*Terminalia chebula*, *Terminalia bellirica*) の抽出液の KDR 阻害活性を見い出しました。

7-3 若手研究者養成

R-1: ファブリー病の早期診断・治療法の開発を目指した研究を担当する日本側大学院博士課程の学生は、いくつかの学術論文を作成し研究成果を公表しました。この過程で創薬研究者としての素養を着実に研鑽することができました。

R-2: タイの海洋生物が生産する強力な抗腫瘍活性天然物の化学誘導による生物活性の評価において、両国の大学院生に対して、合成化学における微量成分の取扱法、構造確認に必要な機器データの解析法を伝授しました。一方、標的天然物の恒久的な供給手段を確立するために全合成研究を展開し、その目的を達成しました。なお、この全合成研究を担当した日本側若手研究者は、平成23年度、論文博士の申請に向け準備しています。

R-3: タイ国における実践的な展開を期待して、同国の国立衛生研究所から若手研究員を日本に招聘し、DNA診断に関する技術転移を行いました。タイ国において入手容易な果皮を研究材料として、血管新生阻害活性を指標とした創薬リード化合物の探索研究に必要な基礎的実験技術を提供しました。

なお、フィリピンで開催された第一回創薬セミナーにおいてそれぞれの研究課題に関わる研究成果を発表した大学院生が、ポスター優秀賞を受賞しました。

R-1: Takahiro Tsukimura, *et al.*, High-Risk Screening for Fabry Disease in Japan

R-2: Satoru Toriumi, *et al.*, Studies on Preparation and cytotoxicity of 3'-N-Acyl-Derivatives of Ecteinascidin 770

R-3: Elvira Hermawati *et al.*, Bioactive Compounds from Tropical Fruits: *Dimocarpus Longan* Lour., and *Garcinia Mangostana* Linn.,

7-4 社会貢献

平成 22 年 10 月に名古屋で開催された「生物多様性条約の締結国会議 (COP10)」に合わせて日本放送協会 (NHK) 名古屋支局が企画された特集番組に関連して取材の申し出がありました。そこで、5 月のキックオフミーティングに出席のため来日した三名のコーディネーターが自国の生物資源の有効利用に関するインタビューを受けました。残念ながら、今回の取材内容は、平成 22 年の秋に放送された「夢の新薬が作れない—生物資源をめぐる闘い—」においてまったく使われることはありませんでしたが、本研究課題を通して目指している共同研究の方向性は、社会的に多いに注目されていることを改めて認識することができました。

平成 22 年 7 月 3 日 (土) に千葉大学西千葉キャンパスで開催された市民向け講演会 (テーマ「身近な“やまい”とたたかう—薬学研究者の挑戦」) において、本事業の研究課題 2 (R-2) の研究成果の一部を「がんと向き合う—薬でどこまで治せるか」という演題で公表しました。

7-5 今後の課題・問題点

R-1: それぞれの相手国に、まず、ファブリー病について正しく理解してもらうことからはじめなければならないことが分かりました。そこで、日本における研究の歴史的経緯と現状、技術供与をしっかりと行うことが大切です。

R-2: タイに生息する海洋生物が生産する抗腫瘍活性天然物に関する研究は順調に推移しています。一方、フィリピンにおいてもレニエラマイシン系海洋天然物を生産する青色海綿の発見と採集に成功しましたが、フィリピンの拠点機関には核磁気共鳴 (NMR) 装置をはじめとする分析機器がほとんど整備されていないなど、これから研究を本格的に展開する際に、様々な問題が生じる危険があります。また、採集地の気候変動が激しいために、起源海洋生物の採集時期が限定されます。

R-3: 感染症に関するタイとの共同研究はほぼ計画通りに展開できています。平成 23 年度は、タイ側で中心的に活躍している若手研究者の論文博士申請を準備しています。しかし、インドとの共同研究は相手国の経済的な事情からほとんど進展が見られないため、これまで以上に積極的に行動していきたいと考えています。一方、熱帯産果皮を題材とする血管新生阻害活性を指標とする新規医薬品の探索研究では、活性本体が既知天然物である場合が多く、また、作用もあまり強いものではありません。従って、学術論文として投稿するには、新規性の点で問題が残されています。この点を考慮しながら慎重かつ丁寧に研究を進めて生きたいと考えています。

7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成 22 年度論文総数 11 本

うち、相手国参加研究者との共著 4 本

うち、本事業が JSPS の出資によることが明記されているもの 11 本

8. 平成22年度研究交流実績概要

8-1 共同研究

三つの研究課題について日本側事業メンバーの短期派遣による研究打合せと研究材料の採集・調整と相手国側若手研究者あるいは大学院生の数ヶ月程度の招聘によりそれぞれの研究を展開しました。

研究課題1 (R-1)：ファブリー病の早期診断・治療システムの構築

フィリピン研究協力者の所属研究機関であるアサン医科学研究所（韓国）から1名を短期招聘（3日間）し、明治薬科大学でセミナーを開催、相手方の研究進展状況の把握に努めました。一方、インドではファブリー病に関する認識がいまだに低いことが判明したため本年度に計画した若手研究者1名の招聘は見送り、次年度に延期することにしました。また、フィリピンで開催したセミナーを利用して同国において共同研究を遂行できるパートナーの探索を行いました。

研究課題2 (R-2)：海洋生物由来アルカロイドを創薬シーズとする新規制癌剤の創製と作用機構の解明

タイの海洋生物が生産する抗腫瘍活性アルカロイドに関する研究において、研究素材となる天然物がある程度保有できていたため、当初、計画していた日本からタイへの短期派遣を中止しました。一方、Concepcion教授の積極的な協力のもと、フィリピンにおける青色海綿の生態調査をメールにより依頼、標的海洋生物の発見と採集に成功しました。従って、日本やタイからフィリピンへの派遣の必要性がなくなりました。なお、海洋生物採集後の抽出、分離・精製方法における指導は、セミナーの際に行うことができると判断しました。

フィリピンから2名の大学院生をいずれも44日間招聘し、青色海綿が生産する二次代謝物の成分検索を行いました。なお、エクチナサイジン誘導体の合成とヒト実験腫瘍細胞に対する細胞毒性試験に関する研究について、タイから大学院生1名（30日間）を招聘する計画でしたが、本年度はタイ国に該当する大学院生がいませんでしたので、主に明治薬科大学の大学院生が担当し、本研究を展開しました。

研究課題3 (R-3)：アジア圏に蔓延する新興感染症の早期診断・効果的治療薬の開発と伝承薬用植物および熱帯果実由来創薬シードの探索

タイの若手研究者は熱帯に生息する果皮のエキスを作成後、日本に32日間招聘してランダムスクリーニングを行い、その結果を解析しました。また、インドネシアで入手可能ないくつかの果皮エキスについて、受容体型チロシンキナーゼ VEGFR2 (KDR) 阻害活性を指標とする探索研究を展開しました。一方、感染症に関する研究において、本年度に計画した日本からタイへの派遣と若手研究者の日本への招聘は双方とも準備が万全でなかったため、実施を見合わせました。

主要な三研究課題に係わる日本側の若手研究者あるいは大学院生は、研究課題1～3に密接に関わる実験を担当し、定期的なグループミーティングを経て、それぞれの研究成果を積極的に公表するように努力しました。例えば、優れた研究成果は第1回創薬セミナーのポスター発表を経て、国際学術雑誌に発表しました。

8-2 セミナー

初年度の事業成果を広く公開する目的で2011年1月11日(火)～13日(木)にフィリピン・ケソン市にあるフィリピン大学海洋資源研究センターにおいて第一回創薬セミナーを開催しました。このセミナーの参加者は本事業メンバー24名を含めて総計116名でした。セミナーは、フィリピンに生息する巻貝に関する研究における第一人者である B. M. Olivera 教授(米国、ユタ大学)による基調講演のほか、本事業メンバーによる研究経過報告を中心とした口頭発表(10件)、若手研究者による口頭発表(10件)、ポスター発表(15件、うちショートプレゼンテーション付8件)により展開されました。なお、日本および相手国拠点機関に所属する若手研究者及び大学院生によるショートプレゼンテーション付ポスター発表の中からポスター優秀賞(4件)を選出・表彰し、若手創薬研究者の育成に努めました。

8-3 研究者交流(共同研究、セミナー以外の交流)

2010年5月に相手側三カ国のコーディネーターを明治薬科大学に短期招聘し、キックオフミーティングを開催し、日本側コーディネーターから本事業の趣旨と初年度研究計画の詳細な説明を行いました。例えば、本事業で取り上げる三つの研究課題について、それぞれの日本側研究代表者から概略について説明し、本事業が円滑に展開できるように協力を依頼しました。次に本年度の派遣・招聘計画と第一回創薬セミナーの開催場所としてマニラを提案し、その開催時期について討議しました。さらに、本事業はマッチングファンドを必要としないものの、それぞれの国において、研究展開に必要な補助金の獲得に向けた積極的な行動を依頼しました。

9. 平成22年度研究交流実績人数・人日数

9-1 相手国との交流実績

派遣先		日本	タイ	インド	フィリピン	インドネシア	韓国	合計
派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	
日本 <人/人日>	実施計画		2/10 (0/0)	0/0 0/0	8/33 (3/12)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	10/43 (3/12)
	実績		0/0 (5/20)	0/0 (0/0)	8/32 (0/0)	1/5 (0/0)	0/0 (0/0)	9/37 (5/20)
タイ <人/人日>	実施計画	3/64 (1/60)		0/0 (0/0)	5/21 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	8/85 (1/60)
	実績	3/41 (0/0)		0/0 (0/0)	1/4 (3/12)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	4/45 (3/12)
インド <人/人日>	実施計画	2/34 (0/0)	0/0 (0/0)		4/16 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	6/50 (0/0)
	実績	1/4 (0/0)	0/0 (0/0)		2/8 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	3/12 (0/0)
フィリピン <人/人日>	実施計画	4/99 (1/5)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	4/99 (1/5)
	実績	3/92 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	3/92 (0/0)
インドネシア <人/人日>	実施計画	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	実績	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (1/4)		0/0 (0/0)	0/0 (1/4)
韓国 <人/人日>	実施計画	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)
	実績	1/3 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		1/3 (0/0)
合計 <人/人日>	実施計画	9/197 (2/65)	2/10 (0/0)	0/0 (0/0)	17/70 (3/12)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	28/277 (5/77)
	実績	8/140 (0/0)	0/0 (5/20)	0/0 (0/0)	11/44 (4/16)	1/5 (0/0)	0/0 (0/0)	20/189 (9/36)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。(合計欄は()をのぞいた人・日数としてください。)

9-2 国内での交流実績

実施計画	実 績
4/4 <人/人日> (0/0)	1/1 <人/人日> (1/1)

10. 平成22年度研究交流実績状況

10-1 共同研究

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-1	研究開始年度	平成22年度	研究終了年度	平成24年度	
研究課題名	(和文) ファブリー病の早期診断・治療システムの構築					
	(英文) Construction of a high-risk screening system for the early diagnosis of Fabry disease					
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 櫻庭 均・明治薬科大学大学院薬学研究科・教授					
	(英文) Hitoshi Sakuraba, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Professor					
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	(フィリピン) Gisela Padilla Concepcion, University of Philippines, Professor (インド) Yogender Kumar Gupta, Faculty of Medicine, All India Institute of Medicinal Sciences					
交流人数 (※日本側予算 によらない交流 についても、カ ッコ書きで記入 のこと。)	① 相手国との交流					
	派遣先		日本	インド	フィリピン (韓国)	計
	派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画		0/0	1/4	1/4
		実績		0/0	0/0	0/0
	インド <人/人日>	実施計画	1/30		0/0	1/30
		実績	0/0		0/0	0/0
	フィリピ ン(韓国) <人/人日>	実施計画	1/5	0/0		1/5
		実績	1/3	0/0		1/3
	合計 <人/人日>	実施計画	2/35	0/0	1/4	3/39
実績		1/3	0/0	0/0	1/3	
② 国内での交流		0人/0人日				
22年度の 研究交流活動	<p>すでにファブリー病の発生が報告されている韓国から研究協力者を招聘し、微量臨床資料を用いた発生状況調査結果の評価と、今後の研究実施計画について討議した。その結果、微量臨床試料検体を用いて日本側で開発した疾患のスクリーニングシステムによる早期診断法の確立を目指すこととした。なお、血液運搬のために予定していた日本から韓国への短期派遣は中止した。また、インドにおける事前調査が不十分であることが判明したため、本年度、インドから若手研究者の招聘は延期することとした。なお、アジアにおけるファブリー病早期診断システム構築に向けて、平成23年1月に開催した第1回創薬セミナーの際に、フィリピンとインドのコーディネーターと今後の研究展開について討議した。</p>					

研究交流活動 成果	<p>ファブリー病の早期診断に必要なバイオマーカーの探索を行い、標的遺伝子の特定に成功した。日本において、原因不明の腎、心および脳血管障害の患者群の中からファブリー病患者を正確に発見するため、微量の血液を試料として、ファブリー病関連酵素の活性を簡易に測定するハイリスク・スクリーニングシステムを構築した。次に、韓国の研究協力者とともに、濾紙にしみ込ませた血液を試料として当該酵素活性測定を行う新生児スクリーニング法を開発した。</p>	
日本側参加者数		
6 名		(13-1 日本側参加者リストを参照)
タイ側参加者数		
4 名		(13-2 タイ側参加研究者リストを参照)
インド側参加者数		
6 名		(13-3 インド側参加研究者リストを参照)
フィリピン側参加者数		
1 名		(13-4 フィリピン側参加研究者リストを参照)

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 22 年度	研究終了年度	平成 24 年度	
研究課題名	(和文) 海洋生物由来アルカロイドを創薬シーズとする新規制癌剤の創製と作用機構の解明					
	(英文) Development of new antitumor agents based on marine alkaloids and approach to reveal the biological actions of this drug					
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 齋藤直樹・明治薬科大学大学院薬学研究科・教授					
	(英文) Naoki Saito, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Professor					
相手国側代表者 氏名・所属・職	(タイ) Khanit Suwanborirux, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Associate Professor					
	(フィリピン) Gisela Padilla Concepcion, University of Philippines, Professor					
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流					
	派遣先		日本	タイ	フィリピン	計
	派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画		1/5 (0/0)	1/5 (0/0)	2/10 (0/0)
		実績		0/0 (2/8)	0/0 (0/0)	0/0 (2/8)
	タイ <人/人日>	実施計画	1/30 (1/60)		1/5 (0/0)	2/35 (1/60)
		実績	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	フィリピン <人/人日>	実施計画	1/60	0/0		1/60
		実績	2/88 (0/0)	0/0 (0/0)		2/88 (0/0)
	合計 <人/人日>	実施計画	2/90 (1/60)	1/5 (0/0)	2/10 (0/0)	5/105 (1/60)
		実績	2/88 (0/0)	0/0 (2/8)	0/0 (0/0)	2/88 (2/8)
	② 国内での交流					1 人/1 人日 (1 人/1 人日)
	22年度の 研究交流活動	フィリピン大学のコーディネーターを中心として、同国に生息する青色海綿の探索により、採集地の特定と標的海洋生物の採集に成功した。そこで、2名の大学院生が原海洋生物のメタノール浸透液を青酸カリウム処理した抽出物を日本に運搬し、成分検索を本格的に開始した。現在、含有成分の精製、単離を継続して展開している。一方、エクチナサイジンに関する				

	<p>る創薬研究は、タイから招聘した大学院生を中心として展開する予定であったが、同国における群体ホヤの大量採集が困難であったため断念した。なお、研究打ち合わせのための日本からタイへの短期派遣及び日本からフィリピンへの短期派遣はセミナー開催時に実施することとして中止した。</p>
研究交流活動成果	<p>タイ側共同研究者により採集された、プーケット島沿岸に生息する群体ホヤ <i>Ecteinascidia thurstoni</i> の擬似二次代謝物であるエクチナサイジン 770 (Et 770) の 2'-N-アシル誘導体を効率よく合成するための保護基の選定を経て、様々な化合物の合成に成功し、ヒト実験腫瘍細胞に対する細胞毒性を指標とする構造活性相関により、これまでで最強の活性を示す化合物を見出した。フィリピン側拠点機関の協力を得て、同国における青色海綿の生態調査を展開し、標的海洋生物の生息地の特定、及びその採集に成功した。さらに、日本側拠点機関ではレニエラマイシン G とクリブロスタチン 4 の全合成に成功した。</p>
日本側参加者数	
	9 名 (13-1 日本側参加者リストを参照)
タイ側参加者数	
	6 名 (13-2 タイ側参加研究者リストを参照)
インド側参加者数	
	1 名 (13-3 インド側参加研究者リストを参照)
フィリピン側参加者数	
	9 名 (13-4 フィリピン側参加研究者リストを参照)

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-3	研究開始年度	平成 22 年度	研究終了年度	平成 24 年度	
研究課題名	(和文) アジア圏に蔓延する新興感染症の早期診断・効果的治療薬の開発と伝承薬用植物および熱帯果実由来創薬シードの検索					
	(英文) Molecular epidemiology of emerging infectious disease and infection control by development of novel diagnosis method and therapeutic agent along with medicinal chemistry on biologically active natural products from the traditional medicine and tropical fruits					
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 杉田 隆・明治薬科大学大学院薬学研究科・准教授					
	(英文) Takashi Sugita, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Associate Professor					
相手国側代表者 氏名・所属・職	(タイ) Natteewan Poonwan, The National Institute of Health, Head Researcher (フィリピン) Maribel Gangoso Nonato, Santo Tomas University, Professor					
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流					
	派遣先		日本	タイ	フィリピン	計
	派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画		1/5 (0/0)	0/0	1/5 (0/0)
		実績		0/0 (3/12)	0/0	0/0 (3/12)
	タイ <人/人日>	実施計画	1/30		0/0	1/30
		実績	2/37		0/0	2/37
	フィリピン <人/人日>	実施計画	1/30 (1/5)	0/0 (0/0)		1/30 (1/5)
		実績	0/0	0/0		0/0
	合計 <人/人日>	実施計画	2/60 (1/5)	1/5 (0/0)		3/65 (1/5)
		実績	2/37	0/0 (3/12)		2/37 (3/12)
	② 国内での交流					0 人/0 人日
22年度の 研究交流活動	マルネッフィ型ペニシリウム症（起因菌 <i>Penicillium marneffei</i> ）は易感染性宿主に好発する深在性真菌感染症である。本症はタイを含む東南アジア地域が高浸淫地域であり、その感染力がきわめて高いために致死率も高い。1980年代に初発症例が報告されてから、その患者数は増加の一途である。本年度12月にタイ国立衛生研究所の Natteewan Poonwan 主任研究員を短期招聘し、これまでの研究成果と今後の研究遂行に必要な技術指導を含めた					

	<p>情報交換を行った。さらに、フィリピンで1月に開催した創薬セミナーに Mekha 研究員が研究成果を発表した。</p> <p>熱帯産フルーツの果皮から血管新生阻害薬のシード化合物の探索を目指し、チロキシシンキナーゼ (KDR) の阻害活性を指標としてコンケン大学の Ploenthip 博士を招聘し、共同研究を展開した。その結果、マンゴステイン、ミロバラン、および <i>Terminalia bellirica</i> の抽出エキスに KDR 阻害活性を見出した。</p>
<p>研究交流活動 成果</p>	<p>マルネッフィ型ペニシリウム症 (起因菌 <i>Penicillium marneffeii</i>) のタイ人患者由来株のゲノムは多様性を示さなかったことから、遺伝的にクロナールである可能性が示唆された。当該領域を標的とした TagMan probe を用いた real-time PCR による迅速・高感度 DNA 診断法を開発した。疫学調査から、タイ国において本症は HIV 患者に合併する上位の感染症であることを明らかにした。</p> <p>チロキシシンキナーゼ (KDR) に対して阻害活性を示したエキスのうち、マンゴステインの果皮由来エキスについて含有成分の精製・単離を行い、数種のキサントン化合物を見出した。このうちの1つが強い KDR 阻害活性を示した。</p>
<p>日本側参加者数</p>	
<p>9 名</p>	<p>(13-1 日本側参加者リストを参照)</p>
<p>タイ側参加者数</p>	
<p>7 名</p>	<p>(13-2 タイ側参加研究者リストを参照)</p>
<p>インド側参加者数</p>	
<p>4 名</p>	<p>(13-3 インド側参加研究者リストを参照)</p>
<p>フィリピン側参加者数</p>	
<p>3 名</p>	<p>(13-4 フィリピン側参加研究者リストを参照)</p>

10-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	日本学術振興会・第1回創薬セミナー（マニラ） JSPS First Medicinal Chemistry Seminar (at Manila)
開催時期	平成 23 年 1 月 11 日 ～ 平成 23 年 1 月 13 日（3日間）
開催地（国名、都市名、会場名）	フィリピン・ケソン市・フィリピン大学海洋科学研究所・セミナー室 Philippines, Quezon City, Marine Science Institute, University of Philippines
日本側開催責任者 氏名・所属・職	齋藤 直樹・明治薬科大学大学院薬学研究科・教授 Naoki Saito, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Meiji Pharmaceutical University, Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職	Gisela Padilla Concepcion, Marine Science Institute, University of Philippines, Professor

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (フィリピン)		
		実績	実施計画
日本 〈人/人日〉	A.	8/32	6/24
	B.	0/0	0/0
	C.	0/0	3/12
タイ 〈人/人日〉	A.	1/4	4/16
	B.	0/0	0/0
	C.	3/12	0/0
インド 〈人/人日〉	A.	2/8	4/16
	B.	0/0	0/0
	C.	0/0	0/0
フィリピン (インドネシア) * 〈人/人日〉	A.	0/0	0/0
	B.	0/0	0/0
	C.	1/4	7/28
合計 〈人/人日〉	A.	11/44	14/56
	B.	0/0	0/0
	C.	4/16	10/40

* フィリピンの協力研究者として本事業メンバーに参加している Euis Holisotan Hakim 教授を招聘した。

A: セミナー経費から負担、B: 共同研究・研究者交流から負担、C: 本事業経費から負担しない。

セミナー開催の目的	<p>本事業で取り上げるそれぞれの研究課題について目的や研究計画の確認を行なう。初年度の研究遂行状況や問題点の抽出を踏まえて、今後の進むべき方向性を的確に示す。若手研究者や大学院生に英語による研究成果発表の場を提供し、国際人としての素養と双方の研究環境の把握や考え方の相違を体読する。今後の研究展開について、開催国の研究者や大学院生に対して広く公開する。</p>
セミナーの成果	<p>本セミナーは学術講演（口頭）10件、若手口頭発表10件、ポスター発表15件（うち、ショートオーラル付8件）、基調講演1件、およびMOU調印式（参加者116名、事業メンバー24名を含む）</p> <p>【成果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本事業に関わる研究者が一堂に介し、研究の進展状況を公表することにより、問題点の抽出と改善策の提言、必要に応じて研究計画の再構築などを効果的に行なうことができた。 ● SOP（3分以内）はフィリピンで初めての試みであり、発表者にやや戸惑いや混乱を生じたが、この発表形式は概ね好評である。なお、ポスター優秀賞を選び表彰した。この企画は若手発表者に大きな刺激を与えることができた。 ● 本事業の目的と研究背景、研究の展開状況などをフィリピンの創薬研究者と顔を突き合わせながら活発に討議することができた。 ● セミナーの開催に合わせて、日本側拠点機関である明治薬科大学とフィリピン国立大学は大学間協定書に調印した。これにより双方の研究者や大学院生の行き来が活発になることが予想され、今後、共同研究のさらなる展開が多いに期待される。 ● セミナー開催期間中、本事業の拠点機関（日本とフィリピン、タイ、及びインド）コーディネーターを中心とした連絡協議会を開催し、本年度事業報告と次年度計画（案）の作成、及び次回セミナーの開催地と開催時期について討議することができた。
セミナーの運営組織	<p>組織委員長：Professor Gisela G. Concepcion（フィリピン大学） 実行委員長：Professor Naoki Saito（明治薬科大学） 総務：Mr. Jessa m. Laude（フィリピン大学） Mr. Hajime Ichikawa（明治薬科大学） 広報：Dr. Takashi Sugita（明治薬科大学） Dr. Trene M. Villasenor（フィリピン大学） 会計：Mr. Nobutaka Kakio（明治薬科大学） Mr. Louie Carpio（フィリピン大学）</p>

開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容	金額	
			JSPS	MPU
		外国旅費	1,015,000	1,700,000
		要旨印刷代金	60,000	0
		通信費	10,000	21,000
		会場使用料	300,000	0
		機材レンタル代金	208,000	0
		懇親会	50,000	250,000
		その他	0	10,000
	合計	1,643,000	1,981,000	
	フィリピン側	内容	金額	
		なし		

10-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

① 相手国との交流

派遣先 派遣元		日本	タイ	インド	フィリピン	インドネシア	計
		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	
日本 <人/人日>	実施計画		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績		0/0	0/0	0/0	1/5	1/5
タイ <人/人日>	実施計画	1/4		0/0	0/0	0/0	1/4
	実績	1/4		0/0	0/0	0/0	1/4
インド <人/人日>	実施計画	1/4	0/0		0/0	0/0	1/4
	実績	1/4	0/0		0/0	0/0	1/4
フィリピン <人/人日>	実施計画	1/4	0/0	0/0		0/0	1/4
	実績	1/4	0/0	0/0		0/0	1/4
インドネシア <人/人日>	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
合計 <人/人日>	実施計画	3/12	0/0	0/0	0/0	0/0	3/12
	実績	3/12	0/0	0/0	0/0	1/5	4/17
② 国内での交流		1人/1人日					

所属・職名 派遣者名	派遣・受入 先 (国・都市・機 関)	派遣時期	用務・目的等
Faculty of Pharm. Sci., Chulalongkorn University, Associate Professor, Khanit Suwanborirux	日本・東 京・明治薬 科大学	平成22年5月 16～19日	本事業が円滑に展開できるように、コ ーディネーターが一堂に介して研究 課題の趣旨説明、派遣・招聘計画と規 則、本年度のセミナー計画などについ て詳細に打ち合わせを行った。
Faculty of Medicine, All India Medical Sciences, Professor, Yogender K. Gupta	日本・東 京・明治薬 科大学	平成22年5月 16～19日	
Marine Science Institute, University of Philippines, Gicela P. Concepcion	日本・東 京・明治薬 科大学	平成22年5月 16～19日	

明治薬科大学・教授・ 齋藤直樹	日本・千 葉・千葉大 学大学院薬 学研究院	平成 22 年 7 月 3 日	研究成果の公開 千葉大学大学院薬学研究院・薬友会 生涯教育セミナーにおける招待講演
明治薬科大学・教授・ 齋藤直樹	インドネシ ア・バンド ン・バンド ン工科大学	平成 22 年 11 月 7～11 日	バンドン工科大学で開催された「第 18 回インドネシア天然物化学会議」 の基調講演として本事業で得られた これまでの研究成果を発表した。

1 1. 平成 2 2 年度経費使用総額

	経費内訳	金額 (円)	備考
研究交流経費	国内旅費	102,020	
	外国旅費	4,064,764	
	謝金	120,000	
	備品・消耗品購入費	82,216	
	その他経費	581,000	
	外国旅費・謝金に係 る消費税	0	
	計	4,950,000	
委託手数料		495,000	
合 計		5,445,000	

1 2. 四半期毎の経費使用額及び交流実績

	経費使用額 (円)	交流人数<人/人日>	
		海外	国内
第 1 四半期	852,380	4/44	0/0
第 2 四半期	4,860	0/0	1/1
第 3 四半期	806,722	3/13	0/0
第 4 四半期	3,286,038	13/132	0/0
計	4,950,000	20/189	1/1