

## アジア・アフリカ学術基盤形成事業 平成23年度 実施計画書

### 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 characteristic 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. 採用年度

平成22年度(2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

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・ソンクラ大学薬学部、  
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 the Philippines  
（和文） フィリピン大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） 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・トーマス大学・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」(R-1)

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」(R-2)

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見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」(R-3)

相手国に蔓延する侵襲真菌感染症の起原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努めます。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. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

**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。昨年度は、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の解析しました。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ィン (*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. 平成23年度研究交流目標

### 【研究協力体制の構築】

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、これまでの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)において構築したタイ、インド、インドネシアとの創薬ネットワークを活用しながら、本事業の研究課題である「**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、タイ、インド、フィリピンの協力機関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。本年度はインドとの研究協力体制を強化するために、平成23年度の創薬セ

ミナーをデリー市で開催し、それを契機として本事業に関連するいくつかの共同研究を実質的に展開する予定です。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引き続き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ています。

### 【学術的観点】

**R-1**：韓国およびインドなどの相手国研究グループとの協議を通じて、アジア各国でファブリー病患者を早期診断し、早期治療するための方法の確立を継続して展開します。まず、前年度に作製したハイリスク・スクリーニングシステムを改良し、疾患関連酵素やバイオマーカーをさらに短時間で簡便に測定出来るように工夫します。その結果にもとづいて、相手国側でのファブリー病診断システムの実施に向けて、若手研究者の養成に努めます。また、予備実験で明らかになったアジア人特有の生化学的ポリモルフィズム（当該酵素活性は低下するが、臨床症状が表れないと考えられる遺伝的亜型であり、診断上、ファブリー病患者との区別が難しい）の同定法を開発します。

**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、構造活性相関において興味深い研究成果が得られてきたタイの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、フィリピンで採集に成功した青色海綿の二次代謝物の成分探索、構造解析、化学誘導による構造活性相関の研究を実施します。一方、ごく最近、全合成に成功したレニエラマイシン海洋天然物及び誘導体の合成と構造活性相関による活性発現に必要な部位の特定を目指します。

**R-3**：タイの HIV/AIDS 患者に併発する日和見感染症の疫学と診断・治療に関する研究を展開します。クリプトコックス症は HIV/AIDS 患者に好発し、特に、タイは、発症率が著しく高いことが知られています。本年度は本感染症の中でも世界的流行が懸念されている *gattii*型に着目して研究を展開します。タイ国立衛生研究所には、タイ国内の全症例株が集積されており、精度の高い研究の実施が可能です。まず、日本から研究員を派遣し、フィールドワークを含めて研究展開に向けた研究打ち合わせを実施します。続いて、若手研究者を招聘して高い技術供与と学位取得など、優れた研究者養成のための指導を行います。

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特に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、インドネシアに豊富に生息する熱帯果皮の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、KDR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) 阻害活性を指標としたランダムスクリーニングを日本側で保有する共通のアッセイ系で実施し、創薬シードとして選定した天然物について、構造活性相関を含む創薬研究を展開し、創薬リードの特定をめざします。また、同様の手順をタイやフィリピンの果皮で実施し、新たな創薬シード化合物の発見を目指します。

### 【若手研究者養成】

昨年度に引き続き、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、3つの研究課題について創薬基礎研究を展開します。さらに、その過程で研究背景の把握と、様々な実験に対して信頼性の高いデータを再現性よく得るために必須となる技能を伝授します。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適切に把握し、共同研究において担当すべき役割を理解し、創薬基礎研究を展開します。これらの研究展開において、中心的な役割を担う若手研究者について博士号取得に向けた準備を行います。さらに、インドで開催する第二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による研究成果公表の機会を提供し、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。

## 8. 平成23年度研究交流計画概要

### 8-1 共同研究

昨年度に続き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・精製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実験を展開します。

#### R-1：ファブリー病の早期診断・治療システムの構築

日本から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）に研究者を短期派遣し、ファブリー病患者の微量血液試料採集の打合せを行ないます。韓国側共同研究者を短期招聘し、検体を日本に運搬後、スクリーニングと遺伝子解析を行います。インドから若手研究者を招聘し、ファブリー病の診断に必要な基礎的知識と技術を伝授します。本研究者は帰国後、本疾患の予備的調査研究を開始します。

#### 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

日本から齋藤直樹（1-2）をタイに短期派遣し、同国に生息する群体ホヤの採集と研究打ち合わせを実施します。タイから大学院生を招聘し、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を実施し、開発候補化合物を選定します。フィリピンから大学院生を招聘し、同国の青色海綿が生産する二次代謝物の成分検索と化学変換を経て、構造決定と構造活性相関を展開します。

#### 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

日本から杉田隆（1-3）をタイに派遣し、タイ側若手研究者の論文博士号取得に向けた指導を行います。また、若手研究者を日本に招聘し、論文案の作成と補足実験の指導を行います。さらに、フィリピンの若手研究者が伝承薬用植物のエキスを作成後、日本に招聘してランダムスクリーニングの実施とデータ解析を行います。

一方、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により研究成果を発表します。さらに、優れた研究成果は第 2 回創薬セミナーのポスター発表を経て、国際学術雑誌への投稿により研究成果を公表します。

## 8-2 セミナー

本事業成果を広く公開する目的で 2011 年 10 月中旬にインド・ニューデリー周辺で第二回創薬セミナーを開催します。このセミナーでは、本事業メンバーによる研究成果報告と今後の展望や関連領域の専門家の招待講演を交えた口頭発表に、日本および海外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を加え展開します。特にポスター発表は「創薬」をキーワードとして広くインドで活躍が期待される優れた研究者に参加を積極的に呼びかけ、同国におけるネットワークの拡散に努めます。なお、これまで同様、ポスター優秀賞を選出、表彰するなど若手研究者の創薬研究にの活性化と育成に努めます。

## 8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

明治薬科大学に、国内研究協力者を招聘して事業成果の中間報告と問題点の抽出、改善策の提示などの討議を行い、継続して本事業に対する協力、支援を依頼します。インドから Dr. Surender Singh を短期招聘し、日本側コーディネーターから第二回創薬セミナーの企画、運営に関する要望と準備に関する詳細な打合せを行い、セミナーが円滑に運営できるように双方で確認します。なお、本事業はマッチングファンドを必要としないものの、インドにおける事業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す。

## 9. 平成23年度研究交流計画総人数・人日数

### 9-1 相手国との交流計画

| 派遣先<br>派遣元        | 日本<br>〈人/人日〉     | タイ<br>〈人/人日〉   | インド<br>〈人/人日〉   | フィリピン<br>〈人/人日〉 | インドネシア<br>〈人/人日〉 | 韓国<br>〈人/人日〉 | 合計                 |
|-------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|--------------------|
| 日本<br>〈人/人日〉      |                  | 2/11<br>(2/13) | 6/36<br>(4/24)  | 0/0<br>(2/10)   | 0/0<br>(0/0)     | 1/4<br>(1/4) | 9/51<br>(9/51)     |
| タイ<br>〈人/人日〉      | 2/90<br>(3/72)   |                | 4/20<br>(1/5)   | 0/0<br>(0/0)    | 0/0<br>(0/0)     | 0/0<br>(0/0) | 6/110<br>(4/77)    |
| インド<br>〈人/人日〉     | 2/15<br>(0/0)    | 0/0<br>(0/0)   |                 | 0/0<br>(0/0)    | 0/0<br>(0/0)     | 0/0<br>(0/0) | 2/15<br>(0/0)      |
| フィリピン<br>〈人/人日〉   | 2/90<br>(1/60)   | 0/0<br>(0/0)   | 3/18<br>(1/6)   |                 | 0/0<br>(0/0)     | 0/0<br>(0/0) | 5/108<br>(2/66)    |
| インドネシア*<br>〈人/人日〉 | 0/0<br>(0/0)     | 0/0<br>(0/0)   | 1/6<br>(0/0)    | 0/0<br>(0/0)    |                  | 0/0<br>(0/0) | 1/6<br>(0/0)       |
| 韓国*<br>〈人/人日〉     | 1/4<br>(0/0)     | 0/0<br>(0/0)   | 0/0<br>(0/0)    | 0/0<br>(0/0)    | 0/0<br>(0/0)     |              | 1/4<br>(0/0)       |
| 合計<br>〈人/人日〉      | 7/199<br>(4/132) | 2/11<br>(2/13) | 14/80<br>(6/35) | 0/0<br>(2/10)   | 0/0<br>(0/0)     | 1/4<br>(1/4) | 24/294<br>(15/194) |

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・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。)

#フィリピンの研究協力者(各1名)

### 9-2 国内での交流計画

|     |        |
|-----|--------|
| 3/3 | 〈人/人日〉 |
|-----|--------|

## 10. 平成23年度研究交流計画状況

### 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<br>(英文) Construction of a high-risk screening system for the early diagnosis of Fabry disease   |               |               |                         |               |
| 日本側代表者<br>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<br>(英文) Hitoshi Sakuraba, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Professor  |               |               |                         |               |
| 相手国側代表者<br>氏名・所属・職                          | (フィリピン) Gisela Padilla Concepcion, University of Philippines, Professor<br>(インド) Yogender Kumar Gupta, Faculty of Medicine, All India Institute of Medical Sciences  |               |               |                         |               |
| 交流予定人数<br>(※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<br>派遣元   | 日本<br>〈人/人日〉  | インド<br>〈人/人日〉 | 韓国<br>[フィリピン]<br>〈人/人日〉 | 計<br>〈人/人日〉   |
|   | 日本<br>〈人/人日〉   |               | 0/0<br>(0/0)  | 1/4<br>(1/4)            | 1/4<br>(1/4)  |
|   | インド<br>〈人/人日〉  | 1/10<br>0/0   |               | 0/0<br>(0/0)            | 1/10<br>0/0   |
|   | 韓国 [フィリピン]<br>〈人/人日〉   | 1/4<br>(0/0)  | 0/0<br>(0/0)  |                         | 1/4<br>(0/0)  |
|   | 合計<br>〈人/人日〉   | 2/14<br>(0/0) | 0/0<br>(0/0)  | 1/4<br>(1/4)            | 3/18<br>(1/4) |
|   | ② 国内での交流 0人/0人日  |               |               |                         |               |
| 23年度の研究交流活動計画                               | 相手国研究グループとの協議を通じて、アジア各国でファブリー病患者を早期診断し、早期治療するための方法の確立を目指して継続して展開する。まず、前年度、韓国の研究協力者とともに作製したハイリスク・スクリーニングシステムをさらに改良し、疾患関連酵素やバイオマーカーをさらに短時間で簡便に測定出来る手法を構築する。その結果にもとづいて、フィリピンやインドの海外拠点機関とともにそれぞれの国でファブリー病関連酵素およびバイオマーカーを測定し、その結果を提示すると共に、問題点と改良すべき点を討議し、アジアでのファブリー病の早期診断システム構築を目指す。また、昨年度に見い出したアジア人特 |               |               |                         |               |

|                      |   |                                  |
|----------------------|---|----------------------------------|
|                      | <p>有の生化学的ポリモルフィズム（当該酵素活性は低下するが、臨床症状が表れないと考えられる遺伝的亜型であり、診断上、ファブリー病患者との区別が難しい）の同定法を開発する。</p>  |                                  |
| 期待される研究活動成果          | <p>これまでに日本と韓国で展開してきたファブリー病患者を早期診断し、早期治療するための研究成果を、フィリピンやインドなどアジア圏の国々に広げ、動向調査を展開し、それぞれの国について遺伝子変異や疾患に関わる酵素の特定とその三次元構造のデータを比較解析することは、生活環境や人種差など本疾患発症に影響を与える因子の特定につながる。また、本研究の展開過程で相手国側でのファブリー病診断システムの実施に向けた優れた若手研究者の養成が可能となる。</p> |                                  |
| 日本側参加者数              |   |                                  |
|                      | 7 名   | (13-1 日本側参加者リストを参照)              |
| (タイ) 国 (地域) 側参加者数    |   |                                  |
|                      | 3 名   | (13-2 (タイ) 国 (地域) 側参加者リストを参照)    |
| (インド) 国 (地域) 側参加者数   |   |                                  |
|                      | 6 名   | (13-3 (インド) 国 (地域) 側参加者リストを参照)   |
| (フィリピン) 国 (地域) 側参加者数 |   |                                  |
|                      | 1 名   | (13-4 (フィリピン) 国 (地域) 側参加者リストを参照) |

—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がん剤の創製と作用機構の解明<br>(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<br>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<br>(英文) Naoki Saito, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Professor  |                 |              |              |                 |
| 相手国側代表者<br>氏名・所属・職                          | (タイ王国) Khanit Suwanborirux, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Associate Professor<br>(フィリピン) Gisela Padilla Concepcion, University of Philippines, Professor  |                 |              |              |                 |
| 交流予定人数<br>(※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              | タイ王国         | フィリピン        | 計               |
|   | 派遣元   | <人/人日>          | <人/人日>       | <人/人日>       | <人/人日>          |
|   | 日本<br><人/人日>  |                 | 1/5<br>(1/7) | 0/0<br>(1/5) | 1/5<br>(2/12)   |
|   | タイ王国<br><人/人日>  | 1/60<br>(1/6)   |              | 0/0<br>(0/0) | 1/60<br>(1/6)   |
|   | フィリピン<br><人/人日>   | 1/60<br>(1/60)  | 0/0<br>(0/0) |              | 1/60<br>(1/60)  |
|   | 合計<br><人/人日>  | 2/120<br>(2/66) | 1/5<br>(1/7) | 0/0<br>(1/5) | 3/125<br>(4/78) |
|   | ② 国内での交流 3人/3人日   |                 |              |              |                 |
| 23年度の研究交流活動計画                               | 昨年度に続いて、プーケット南東沿岸に生息する群体ホヤ <i>Ecteinascidia thurstoni</i> を採集し、そのメタノール/リン酸緩衝液中、KCN 前処理後、抽出、分離・精製して得られるエクチナサイジン 770 (Et 770) から 2'-N-アシル誘導体を合成し、ヒト実験腫瘍細胞に対する細胞毒性を指標として生物活性を評価する。この中から創薬リード化合物を選定し、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を実施し、遺伝子の特定とその機能解析を経て活性発現機構の解明を目指す。<br>フィリピンで採集が可能となった青色海綿 <i>Xestospongia sp.</i> のメタノール/リン酸緩衝液中、KCN 前処理後、常法により得られるレニエラマイシン系化合物の構造解析を実施する。また、KCN 処理せずに抽出、分離・精製した場合に得られる化合物と比較し、真の天然物の構造を追跡する。 |                 |              |              |                 |

|                      |  |                                  |
|----------------------|--|----------------------------------|
|                      | <p>主レニエラマイシン系天然物の化学変換により、既知レニエラマイシン系天然物に誘導し、各種スペクトルデータの比較により構造を確認する。</p> <p>ごく最近、全合成に成功したレニエラマイシン G およびクリブロスタチン 4 の各工程について反応の最適化を行い、収率構造による大量合成を行う。</p>  |                                  |
| 期待される研究活動成果          | <p>Et 770 の化学誘導による生物活性の増強と機能発現機構の解明を目的とした研究展開に有用な情報を提供することができ、次年度に実施を目指している <i>in vivo</i> 試験実施に向けた環境が整備できる。</p> <p>タイとフィリピンの青色海綿について、それぞれ二次代謝物の構造を解明することにより、海洋生物の生態系と含有成分の相関を追跡することにより、海洋生物の養殖による増産に有効な知見を提示することができる。</p> <p>レニエラマイシン系天然物の全合成による供給手段を確保することにより、本系天然物の恒久的な供給が可能となるので、医薬品開発に必要な前臨床試験が可能になる。</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) 国 (地域) 側参加者数    |  |                                  |
|                      | 8 名  | (13-2 (タイ) 国 (地域) 側参加者リストを参照)    |
| (インド) 国 (地域) 側参加者数   |  |                                  |
|                      | 1 名  | (13-3 (インド) 国 (地域) 側参加者リストを参照)   |
| (フィリピン) 国 (地域) 側参加者数 |  |                                  |
|                      | 7 名  | (13-4 (フィリピン) 国 (地域) 側参加者リストを参照) |

—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                                       | <p>(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探索</p> <p>(英文) Molecular epidemiology of emerging infectious diseases 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</p>   |              |              |                |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| 日本側代表者<br>氏名・所属・職                           | <p>(和文) 杉田 隆・明治薬科大学大学院薬学研究科・准教授</p> <p>(英文) Takashi Sugita, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Associate Professor</p>  |              |              |                |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| 相手国側代表者<br>氏名・所属・職                          | <p>(タイ) Nateewan Poonwan, National Institute of Health, Head Researcher</p> <p>(フィリピン) Maribel Gangoso Nonato, Santo Tomas University, Professor</p>   |              |              |                |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| 交流予定人数<br>(※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。) | <p>① 相手国との交流</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>派遣先</th> <th>日本</th> <th>タイ王国</th> <th>フィリピン</th> <th>計</th> </tr> <tr> <th>派遣元</th> <th>&lt;人/人日&gt;</th> <th>&lt;人/人日&gt;</th> <th>&lt;人/人日&gt;</th> <th>&lt;人/人日&gt;</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本<br/>&lt;人/人日&gt;</td> <td></td> <td>1/6<br/>(1/6)</td> <td>0/0<br/>(1/5)</td> <td>1/6<br/>(2/11)</td> </tr> <tr> <td>タイ王国<br/>&lt;人/人日&gt;</td> <td>1/30<br/>(1/60)</td> <td></td> <td>0/0<br/>(0/0)</td> <td>1/30<br/>(1/60)</td> </tr> <tr> <td>フィリピン<br/>&lt;人/人日&gt;</td> <td>1/30<br/>(0/0)</td> <td>0/0<br/>(0/0)</td> <td></td> <td>1/30<br/>(0/0)</td> </tr> <tr> <td>合計<br/>&lt;人/人日&gt;</td> <td>2/60<br/>(1/60)</td> <td>1/6<br/>(1/6)</td> <td>0/0<br/>(1/5)</td> <td>3/66<br/>(3/71)</td> </tr> </tbody> </table> <p>② 国内での交流 0人/0人日</p> |              |              |                |          | 派遣先 | 日本 | タイ王国 | フィリピン | 計 | 派遣元 | <人/人日> | <人/人日> | <人/人日> | <人/人日> | 日本<br><人/人日> |  | 1/6<br>(1/6) | 0/0<br>(1/5) | 1/6<br>(2/11) | タイ王国<br><人/人日> | 1/30<br>(1/60) |  | 0/0<br>(0/0) | 1/30<br>(1/60) | フィリピン<br><人/人日> | 1/30<br>(0/0) | 0/0<br>(0/0) |  | 1/30<br>(0/0) | 合計<br><人/人日> | 2/60<br>(1/60) | 1/6<br>(1/6) | 0/0<br>(1/5) | 3/66<br>(3/71) |
| 派遣先   | 日本   | タイ王国         | フィリピン        | 計              |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| 派遣元   | <人/人日>   | <人/人日>       | <人/人日>       | <人/人日>         |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| 日本<br><人/人日>                                |  | 1/6<br>(1/6) | 0/0<br>(1/5) | 1/6<br>(2/11)  |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| タイ王国<br><人/人日>                              | 1/30<br>(1/60)   |              | 0/0<br>(0/0) | 1/30<br>(1/60) |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| フィリピン<br><人/人日>                             | 1/30<br>(0/0)  | 0/0<br>(0/0) |              | 1/30<br>(0/0)  |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| 合計<br><人/人日>                                | 2/60<br>(1/60)   | 1/6<br>(1/6) | 0/0<br>(1/5) | 3/66<br>(3/71) |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |
| 23年度の研究交流活動計画                               | <p>タイの新興感染症の発生動向調査を実施する。発症率が高い真菌感染症について原因菌のゲノム解析を実施し、新しい診断・治療法開発を目的とする基盤研究を展開する。</p> <p>タイ産マンゴステイン、ミオバランの果皮エキスから KDR 阻害物質を分離・精製し、活性本体の構造を決定する。フィリピンとインドネシアの様々な熱帯性果実の皮について抽出エキスを作成し、ランダムスクリーニングを展開する。さらに新規創薬シードとして期待されるエキスについて、含有成分の分離・精製を行い、活性成分の探索を実施する。</p>  |              |              |                |          |     |    |      |       |   |     |        |        |        |        |              |  |              |              |               |                |                |  |              |                |                 |               |              |  |               |              |                |              |              |                |

|                      |   |  |
|----------------------|---|--|
| 期待される研究活動成果          | クリプトコックス症は HIV/AIDS 患者に好発し、致死率が極めて高いため、タイの発生动向調査を基盤として、その早期診断と治療薬に向けた基盤整備が可能になる。一方、本事業の海外拠点機関の協力を得て、熱帯に豊富に存在する様々な果実の皮から生物活性成分を探索することによって安価な材料から新規抗菌剤や抗癌剤の創薬シーズの発見と医薬品の開発が期待できる。これらの結果はリード化合物の選定と化学的手法による合成経路の構築に繋がり、相手国の医薬品産業の発展に貢献できる。 |  |
| 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) 国 (地域) 側参加者数    |   |  |
| 7 名                  | (13-2 (タイ) 国 (地域) 側参加者リストを参照)   |  |
| (インド) 国 (地域) 側参加者数   |   |  |
| 4 名                  | (13-3 (インド) 国 (地域) 側参加者リストを参照)  |  |
| (フィリピン) 国 (地域) 側参加者数 |   |  |
| 7 名                  | (13-4 (フィリピン) 国 (地域) 側参加者リストを参照)  |  |

## 10-2 セミナー

—実施するセミナーごとに作成してください。—

|                      |  |
|----------------------|--|
| 整理番号                 | S-1  |
| セミナー名                | (和文) 日本学術振興会・第2回創薬セミナー (通算4回目)   |
|                      | (英文) JSPS Second Medicinal Seminar (Total fourth)  |
| 開催時期                 | 平成23年 10月 20日 ~ 平成23年 10月 22日 (3日間)  |
| 開催地(国名、都市名、会場名)      | (和文) インド・ニューデリー (会場: 未定)   |
|                      | (英文) India, New Delhi (unfixed)  |
| 日本側開催責任者<br>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 Pharmaceutical Sciences, Meiji Pharmaceutical University・Professor |
| 相手国側開催責任者<br>氏名・所属・職 | Yogender Kumar Gupta・Faculty of Medicine, All India Institute of Medical Sciences・Professor            |

参加者数\*

| 派遣先<br>派遣元                  | セミナー開催国<br>(インド) |       |
|-----------------------------|------------------|-------|
|                             | A.               |       |
| 日本<br>〈人/人日〉                | A.               | 6/36  |
|                             | B.               | 0/0   |
|                             | C.               | 4/24  |
| タイ<br>〈人/人日〉                | A.               | 4/20  |
|                             | B.               | 0/0   |
|                             | C.               | 1/5   |
| フィリピン<br>〈人/人日〉             | A.               | 3/18  |
|                             | B.               | 0/0   |
|                             | C.               | 1/6   |
| インドネシア<br>(フィリピン)<br>〈人/人日〉 | A.               | 1/6   |
|                             | B.               | 0/0   |
|                             | C.               | 0/0   |
| インド<br>〈人/人日〉               | A.               | 0/0   |
|                             | B.               | 0/0   |
|                             | C.               | 6/6   |
| 合計<br>〈人/人日〉                | A.               | 14/80 |
|                             | B.               | 0/0   |
|                             | C.               | 12/41 |

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（参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しないでください。）

|           |   |
|-----------|---|
| セミナー開催の目的 | <p>本事業で展開している具体的研究課題について、それぞれの目的と研究計画を提示し、これまでの研究実施状況、研究成果を発表し、外部評価を受ける。</p> <p>セミナー会期中に課題責任者を中心とするスモールグループディスカッションを開催し、各分担者の研究進展状況の確認と問題点の抽出、及び改善策の構築など、本事業の全期間の実施計画の修正をはかる。</p> <p>本事業課題に関連するインドの専門家に招待講演を依頼し、インドにおけるネットワークの強化をはかる。</p> <p>本事業メンバーの若手研究者や大学院生に研究成果発表の場を提供し、国際人としての素養の研鑽と互いの研究環境、実験手法の相違を体感させて、相互理解と信頼関係をさらに深める。</p>   |
| 期待される成果   | <p>本事業実施期間の半ばに差しかかるこの時期に、本事業の主要メンバーが一堂に介し、それぞれの研究実施状況と研究成果を中間報告し、互いに情報を共有し、評価、助言することは、それぞれの役割を再確認して効果的に軌道修正して残る事業期間にそれぞれの研究を実質的に展開し目標に到達するために、最も有効な手段となる。</p> <p>これまで同様、若手研究者や大学院生に口頭やポスターによる研究成果発表の場を提供し、優秀ポスター賞として表彰することは、日本を含む関係諸国の次世代を担う優秀な人材の育成につながる。</p> <p>インドは、本事業における海外拠点機関のうち、日本から最も離れた位置にあり、東南アジア諸国と異なり宗教を含む歴史的背景、生活習慣、国民性などの違いから相互信頼関係を築くことが難しく、本事業を分担する国の中で予定した研究成果がこれまであまり得られていなかった。そこで、本セミナーをニューデリーで開催し、事業メンバー以外のインド側研究者にポスター発表の場を積極的に提供し、その中から本事業に関連する研究課題を抽出、本事業の趣旨や目的を詳細に説明することによりインドにおける事業メンバーの増強につなげる。なお、このような試みは、昨年度、フィリピンにおいて期待以上の成果をあげている。</p> |

|   |  |  |              |
|---|--|--|--------------|
| <p>セミナーの運営組織</p>                                | <p>準備委員会：<br/>         明治薬科大学創薬研究センター&amp;全インド医科学研究所<br/>         組織委員長：<br/> <b>Professor Yogender Kumar Gupta (AIIMS)</b><br/>         運営委員長：<br/> <b>Associate Professor: Surender Singh (AIIMS)</b><br/> <b>Professor Naoki Saito (MPU)</b><br/>         総務： 市川 肇（明治薬科大学・総務チーム）<br/>         広報： 小山 清隆（明治薬科大学・准教授）<br/>         会計： 垣尾 将貴（明治薬科大学・財務チーム）</p> <p>（概要） 本研究課題に関連するインドの研究者による2, 3の招待講演と事業主要メンバーによる研究成果発表と若手研究者による口頭発表およびポスター発表。なお、ポスター発表の場を事業メンバー以外のインドの研究者に広く提供する。</p> <p>関連事項：懇親会、大学間協定（MOU）調印式</p> |  |              |
| <p>開催経費<br/>         分担内容<br/>         と概算額</p> | <p>日本側</p>   | <p>内容</p> <p>国内旅費<br/>         5,000<br/>         外国旅費（航空運賃・<br/>         滞在費・空港使用税・<br/>         ビザ申請料）<br/>         1,560,000<br/>         消耗品<br/>         227,000<br/>         その他<br/>         400,000<br/>         （講演要旨印刷製本代金<br/>         会場使用料・通信費<br/>         保険料機材レンタル料）<br/>         消費税<br/>         78,000<br/>         合計<br/>         2,270,000</p> | <p>金額（円）</p> |
|   | <p>（インド）国側</p>   | <p>内容</p> <p>送迎交通費<br/>         60,000<br/>         懇親会費<br/>         300,000<br/>         合計<br/>         360,000</p>   | <p>金額</p>    |

### 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<br>派遣元      | 日本<br>〈人／人日〉 | タイ王国<br>〈人／人日〉 | インド<br>〈人／人日〉 | フィリピン        | 計<br>〈人／人日〉  |
|-----------------|--------------|----------------|---------------|--------------|--------------|
| 日本<br>〈人／人日〉    |              | 0/0<br>(0/0)   | 0/0<br>(0/0)  | 0/0<br>(0/0) | 0/0<br>(0/0) |
| タイ王国<br>〈人／人日〉  | 0/0<br>(1/6) |                | 0/0<br>(0/0)  | 0/0<br>(0/0) | 0/0<br>(1/6) |
| インド<br>〈人／人日〉   | 1/5<br>(0/0) | 0/0<br>(0/0)   |               | 0/0<br>(0/0) | 1/5<br>(0/0) |
| フィリピン<br>〈人／人日〉 | 0/0<br>(0/0) | 0/0<br>(0/0)   | 0/0<br>(0/0)  |              | 0/0<br>(0/0) |
| 合計<br>〈人／人日〉    | 1/5<br>(1/6) | 0/0<br>(0/0)   | 0/0<br>(0/0)  | 0/0<br>(0/0) | 1/5<br>(1/6) |

② 国内での交流 人／人日

| 所属・職名<br>派遣者名  | 派遣・受入先<br>(国・都市・機関) | 派遣時期                     | 用務・目的等   |
|--|---------------------|--------------------------|--|
| All India Institute of Medical Sciences, Associate Professor Surender Singh                          | 日本・東京<br>明治薬科大学     | 平成 23 年 9 月 1～5 日        | JSPS 第 2 回創薬セミナー準備委員会出席<br>事前打ち合わせ   |
| Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University Associate Professor Khanit Suwanborirux | 日本・東京<br>明治薬科大学     | 平成 23 年 11 月 27～12 月 3 日 | 第 8 回アジア連合国際医薬品会議 (AIMECS 11) において、これまでの研究成果を発表する。<br>(資金は明治薬科大学創薬研究センター平成 23 年度運営費から支出する) |

1 1 . 平成 2 3 年度経費使用見込み額

(単位 円)

|        | 経費内訳           | 金額        | 備考   |
|--------|----------------|-----------|--|
| 研究交流経費 | 国内旅費           | 100,000   | 国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の 5 0 % 以上であること。           |
|        | 外国旅費           | 3,571,000 |  |
|        | 謝金             | 30,000    | 学術論文の英文校閲                                      |
|        | 備品・消耗品購入費      | 400,000   |  |
|        | その他経費          | 720,000   | 研究課題 R-2 に関する海洋生物の採集に関わるアルバイト代、ボート、潜水用具レンタル代ほか |
|        | 外国旅費・謝金等に係る消費税 | 179,000   |  |
|        | 計              | 5,000,000 | 研究交流経費配分額以内であること                               |
| 委託手数料  |                | 500,000   | 研究交流経費の 1 0 % を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。   |
| 合 計    |                | 5,500,000 |  |

1 2 . 四半期毎の経費使用見込み額及び交流計画

|         | 経費使用見込み額 (円) | 交流計画人数<人/人日> |
|---------|--------------|--------------|
| 第 1 四半期 | 850,000      | 2/62         |
| 第 2 四半期 | 980,000      | 3/66         |
| 第 3 四半期 | 3,200,000    | 19/134       |
| 第 4 四半期 | 470,000      | 3/35         |
| 合計      | 5,500,000    | 27/297       |