

アジア・アフリカ学術基盤形成事業 平成20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
(インドネシア) 拠点機関：	バンドン工科大学
(インド) 拠点機関：	マイソール大学

2. 研究交流課題名

(和文)： 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

(交流分野：創薬化学)

(英文)：Development for the Medicinal Chemistry Based on Biologically Active Natural Products in the Subtropical Zone (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](http://www.my-pharm.ac.jp/AACDD/index.html)

3. 採用年度

平成18年度 (3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・森田隆司

協力機関： 協力機関：4機関

千葉大学大学院薬学研究院、千葉大学真菌医学研究センター、財団法人乙卯研究所

東京大学大学院薬学研究科

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・チームマネージャー・小林恭子

財務チーム・チーフ・宮崎秀信

相手国(地域)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)

海洋生物/微生物 生物活性天然物研究センター・准教授・カニ・スワンボリラック
Center for Bioactive Natural Products from Marine Organisms and Endophytic Phytic
Fungi (BNPME)・Associate Professor・Khanit Suwanborirux

協力機関：(英・和文) 5 機関

Chulaborn Research Institute (チュラボーン工科大学研究所)、Korn Karn University
(コンカーン大学)、National Institute of Health (国立衛生研究所)、
Srinakharinwirot University (スリナクハリンウィロ大学)、Mahidol University (マ
ヒドン大学)

(2) 国(地域)名：インドネシア

拠点機関：(英文) Institut Teknologi Bandung
(和文) バンドン工科大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：(英文)

化学科・教授・エイス・ホリソタン・ハキム
Department of Chemistry・Professor・Euis Holisotan Hakim

協力機関：(英・和文) 1 機関

Jakarta State University (ジャカルタ州立大学)

(3) 国(地域)名：インド

拠点機関：(英文) University of Mysore
(和文) マイソール大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：(英文)

生物化学科・教授・バニスクペ・サナナイク・ビスワナス
Department of Studies in Biochemistry・Professor・Bannikuppe Sannanaik
Vishwanath

協力機関：(英・和文) 4 機関

Institute of Microbial Technology(微生物工学研究所)、National Institute of
Oceanography (国立海洋資源研究所)、All India Institute of Medical Sciences (全
インド医科学研究所)、National Institute of Pharmaceutical Education and Research
(国立薬学教育研究所)

5. アジア・アフリカ学術基盤形成事業としての全期間を通じた研究交流目標

相手国側に生息する様々な生物およびその二次代謝産物を創薬シーズと位置付け、“がん”、“循環器障害”、“感染症”、並びに“痴呆症”などの疾患に関連する生物活性スクリーニングによる標的化合物の探索・構造解析を実施します。さらに、それらの効果発現機序を体内タンパク質や受容体との相互作用のしくみの面から解明します。また、機能性分子をデザインし、バイオプロスペクティングの観点から起源生物の組織培養や養殖と効率的な合成経路の開発により、その大量供給プロセスを構築します。本事業をお互いの強力な信頼協力関係のもとに展開することにより、相手国における医薬品資源産業の開拓に必要な学術的基盤の構築と、相手国において次世代を担う優れた人材の育成を目指します。本事業では特に4つの創薬研究目標の達成を目指します。

1. 新しいタイプのがんの薬のシーズを海洋生物に求め、その二次代謝産物である生物活性アルカロイドを中心とした海洋生物資源医薬産業の構築に発展可能な総合的創薬を展開します。
2. 新たな医薬資源シーズとして、亜熱帯地域に生息するへびの毒性成分である生体高分子から機能性分子を検索し、神経刺激物質あるいは抗血液凝固性物質の創製を目指します。
3. 相手国地域に蔓延するエマージング感染症の克服をめざし、迅速診断薬や抗菌剤の開発に必要な創薬基礎研究を展開します。
4. 相手国で古くから使用されてきた香料や伝承薬に科学のメスをいれ、様々なアッセイ系を用いて検定し、活性物質の探索と評価を行い、新規医薬品開発の可能性を探ります。

6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

6-1: 共同研究

従来のがん剤に対して耐性を示す重篤ながんの克服と副作用の軽減を目的として、新しい作用機序を有する創薬リード化合物として期待されるイソキノリン系海洋天然物であるエクチナサイジンとレニエラマイシンに着目し、タイ国に生息する群体ホヤと青色海綿の二次代謝産物の成分検索と合成化学的手法を用いた各種誘導体の合成と構造活性相関に関する研究を展開しました。その結果、作用発現に必須な構造単位の特定と創薬リード化合物の選定に有用な情報を得ることができました。

へび毒に含まれる血管増殖因子様タンパク質をコードする cDNA を検索したところ、新規タンパク質の単離に成功するとともにその生化学的な役割を明らかにしました。

エマージング真菌感染症の中でも予後が極めて重篤なトリコスポロン症に対して特異性と感度に優れた診断法を開発しました。

インドネシアに生息する薬用植物30種の抽出エキスを作成し、ヒト臍帯静脈細胞の lysate に存在するチロシンキナーゼの機能を阻害活性が *Cryptocarya* 族植物のエキスに集中していることを見出しました。また、タイ国に生息する海洋生物のある種の二次代謝物が脳血管新生作用を示すことを発見しました。

6-2: セミナー

平成18年12月14, 15日にタイ国チュラロンコーン大学薬学部において「JSPS 第一回アジア・アフリカ創薬基盤形成セミナー」を開催しました。本セミナーでは3つの基調講演と本事業メンバーを中心とした一般講演(10演題)、並びに若手研究者によるポスター発表(150演題：うち15はショートプレゼンテーション付)により実施され、創薬研究領域において、将来有望な若手研究者に大きな刺激を与えることができました。

平成19年10月25~28日にタイ国プーケット島において「JSPS 第二回アジア・アフリカ創薬基盤形成セミナー」を開催しました。本セミナーでは1つの基調講演、4つの特別講演、11の口頭発表のほか、若手研究者や大学院生による44のポスター発表(約1/4はショートプレゼンテーション付)が行なわれました。今回の口頭発表では、これまでに体験した失敗談や印象に残った具体的な実験などが紹介され、学会では聞けない貴重な話が次々に披露され、次の時代を担う若手研究者はたいへん有意義な時間を過ごせたものと思えます。

7. 平成20年度の研究交流目標

本事業の最終年であり、これまでの研究成果を踏まえて、4つの研究課題についてさらに発展させ、本事業の研究目標に到達します。

【海洋生物由来制がん剤の創製】構造活性試験とマイクロアレイによる網羅的DNA解析によりバイオマーカーとして選択した遺伝子 PTPRK を指標としてさらに有効な化合物を探索します。最終的に抽出された化合物について *in vivo* 活性試験を実施します。また、生合成経路の解明に向けた海洋微生物と合成遺伝子の探索に向けた研究を展開します。

【へび毒由来生物活性物質の探索・創薬研究】亜熱帯に生息する毒へびの毒腺 cDNA ライブラリーを作成し、その網羅的解析から生物活性タンパク質の構造とその機能の全貌を明らかにします。

【エマージング感染症新規診断薬・治療薬の開発】タイ国においてレトロスペクティブに過去10年間の患者背景・治療法を含めた発生动向調査を実施し、薬剤感受性の経時的変化を調査します。この結果から、エマージング感染症および振興真菌感染症の診断・治療・予防に対するひとつの対策法を提示します。

【香辛料・伝承薬の創薬シード探索】チロシンキナーゼ阻害活性エキスの成分検索と脳神経幹細胞の増殖や脳血管新生作用物質の探索と機能解明を行います。

本年冬に東京でセミナーを実施し、本事業の研究成果を広く公表し、評価を受けます。

8. 平成20年度の研究交流の概要

8-1 共同研究（招＝招聘；派＝派遣）（短＝1週間以内；中＝1ヶ月；長＝2ヶ月）

4つの研究課題についてそれぞれの研究の遂行に関わる双方の研究指導者を短期招聘・派遣し、また、相手国から若手研究者あるいは大学院後期博士課程学生を中長期招聘します。

【海洋生物由来制がん剤の創製】

- 研究計画、成果の討議、原海洋生物の調査・採集：タイ（派／短1名）、インド（派／短1名）、インド（招／中1名）タイ→インド（派／短1名）
- 成分検索、構造解析、生物活性試験：タイ（招／長1名）
- 合成研究：タイ（招／長1名）

【ヘビ毒由来生物活性物質の探索・創薬研究】

- 研究計画、成果の討議：タイ（派／短1名）、インド（招／短1名）
- 化学実験の遂行：タイ（招／長1名）、インド（招／中1名）

【エマージング感染症新規診断薬・治療法の開発】

- 研究計画、成果の討議：タイ（派／短1名）、インド（派／短1名）、インド（招／短1名）
- 生物活性試験の実施・情報解析：タイ（招／長1名）、インド（招／中1名）

【香辛料・伝承薬の創薬シード探索】

- 研究の打ち合わせ・討議：インドネシア（派／短2名）、タイ（派／短1名）インドネシア（招／短1名）
- 成分探索、構造解析：インドネシア（招／長1名）、（招／中1名）、
- 活性試験解析：タイ（招／中1名）

8-2 セミナー

開催時期：平成21年1月

場所：東京周辺

期間：2日間

今回は「第三回 JSPS 創薬基盤形成セミナー」として、本事業メンバーによる研究成果報告を中心に3年間の研究成果について報告します。また、若手研究者に発表の場を広く提供し、本事業に関連する研究報告だけでなく、研究の企画や将来展望などを積極的に発表する機会を与え、それぞれの国で活躍できる優秀な若手人材の育成を目指します。

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

セミナー開催時期の前後に、明治薬科大学の4研究課題代表者（4名）と相手側コーディネーター（3名）とによる総括会議を東京で実施します。ここでは、3年間の事業報告書の作成と今後の継続的な共同研究の方向性について討議します。

9. 平成20年度交流人数・人日数総表

9-1 相手国との交流計画

(単位：人/人日)

派遣先 派遣元	日本	タイ	インドネ シア	インド	フィリピ ン	合計
日本		4/24	2/12	2/14	0/0	8/50
タイ	10/290		0/0	1/7	0/0	11/297
インドネシア	5/104	0/0		0/0	0/0	5/104
インド	7/110	0/0	0/0		0/0	7/110
フィリピン	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
合計	22/504	4/24	2/12	3/21	0/0	31/561

※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。)

9-2 国内での交流計画

12 / 12 (人/人日)

10. 共同研究の研究課題別の実施計画

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-20-1	研究開始年度	平成 18 年度	研究終了年度	平成 20 年度	
研究課題名	(和文) 海洋生物由来新規制がん剤の創製					
	(英文) Development of New Antitumor Agents based on Marine natural Products					
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	Khanit Suwanborirux, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Associate Professor					
交流予定人数	① 相手国との交流					
		派遣先	日本	タイ	インド	計
		派遣元	(人/人日)	(人/人日)	(人/人日)	(人/人日)
		日本		1/6	1/7	2/13
		タイ	2/120		1/7	3/127
		インド	1/30	0/0		1/30
		合計	3/150	1/6	2/14	6/170
		② 国内での交流 6人/6人日				
20年度の研究 計画（共同研究 の概要、特徴及 び期待される成 果等）	青色海綿 <i>Xestospongia</i> sp. に含まれる人工的に安定誘導化されたレニエラマイシンMの化学変換と構造活性相関のデータ解析により選定した創薬リード化合物について更なる化学誘導と生物活性試験の実施により開発候補化合物を選出する。マイクロアレイによる網羅的DNA機能解析によりバイオマーカーとして見出した遺伝子 (PTPRK) を指標として、エクチナサイジンやサフラマイシンの制がん活性を系統的に評価し、活性発現機構の解明に必要な情報を得る。インドに生息する青色海綿の探索と、二次代謝物の構造解析を実施する。最後に、 <i>in vivo</i> 活性試験を実施し、新規薬剤としての可能性をさぐる。海洋生物からレニエラマイシンの生産に関わる酵素を探索し、そのDNA塩基配列とその機能を明らかにする。					
日本側参加者数						
	5名	(14-1 日本側参加者リストを参照)				
(タイ) 国 (地域) 側参加者数						
	11名	(14-2 (タイ) 国側参加者リストを参照)				
(インドネシア) 国 (地域) 側参加者数						
	2名	(14-3 (インドネシア) 国側参加者リストを参照)				
(インド) 国 (地域) 側参加者数						
	3名	(14-4 (インド) 国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-20-2	研究開始年度	平成 18 年度	研究終了年度	平成 20 年度
研究課題名	(和文) ヘビ毒由来抗血液凝固剤および抗 VEGF 因子の創製				
	(英文) Developments of New Antcoagulants and Anti-VEGF				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 森田隆司・明治薬科大学大学院薬学研究科・教授				
	(英文) Takashi Morita, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	Vishwanath Banniskuppe Sannanaik, Department of Studies in Biochemistry, University of Mysore, Professor				
交流予定人数	① 相手国との交流				
	派遣先	日本 (人/人日)	タイ (人/人日)	インド (人/人日)	計 (人/人日)
	派遣元				
	日本		1/6	0/0	1/6
	タイ	1/60		0/0	1/60
	インド	2/36	0/0		2/36
	合計	3/96	1/6	0/0	4/102
	② 国内での交流 0 人/0 人日				
20 年度の研究 計画（共同研究 の概要、特徴及 び期待される成 果等）	ヘビ毒を構成するタンパク質のうち、構造や機能が解明されたものはいまだ 20%程度に過ぎない。そこで、多種類の毒へびが豊富に生息するインドやタイにおいて採集したへびから新しい機能を示す生物活性タンパク質を探索し、網羅的なアミノ酸配列解析と既知機能性タンパク質との比較を行い、機能発現に必須な部位の選定と血管内皮細胞上に存在する受容体の構造解析を行う。これらの研究により得られた様々な情報を収集し、血管新生や血管形成を担う新規医薬品の創製を目指す。				
日本側参加者数	5 名	(14-1 日本側参加者リストを参照)			
(タイ) 国 (地域) 側参加者数	3 名	(14-2 (タイ) 国側参加者リストを参照)			
(インド) 国 (地域) 側参加者数	9 名	(14-4 (インド) 国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-20-3	研究開始年度	平成 18 年度	研究終了年度	平成 20 年度
研究課題名	(和文) エマージング感染症の分子免疫と制圧に向けての新規診断・治療薬の開発				
	(英文) Molecular Epidemiological Investigation of Emerging Infectious Disease, and Development of Novel Diagnosis and Therapeutic Agents				
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	Natteewan Poonwan, The National Institute of Health, Head Researcher				
交流予定人数	① 相手国との交流				
	派遣先	日本	タイ	インド	計
	派遣元	(人/人日)	(人/人日)	(人/人日)	(人/人日)
	日本		1/6	1/7	2/13
	タイ	1/60		0/0	1/60
	インド	2/36	0/0		2/36
	合計	3/96	1/6	1/7	5/109
② 国内での交流		3 人/3 人日			
20年度の研究 計画（共同研究 の概要、特徴及 び期待される成 果等）	タイ国ではエマージング感染症や新興真菌感染症における HIV/AIDS の割合が比較的高いことから、独特の患者動向を示すことが予想される。そこでレトロスペクティブに過去 10 年間の患者背景・治療法を含めた発生動向調査と、薬剤感受性の経時的変化を調査する。これにより、これら感染症の診断・治療・予防に関する効果的な対処法を提案する。インドにおいて蔓延するエマージング感染症や新興真菌感染症の比較ゲノム解析から特異的遺伝子領域を見出し、精度の高い遺伝子診断薬の開発を目指す。				
日本側参加者数					
3 名		(14-1 日本側参加者リストを参照)			
(タイ) 国 (地域) 側参加者数					
7 名		(14-2 (タイ) 国側参加者リストを参照)			
(インド) 国 (地域) 側参加者数					
2 名		(14-4 (インド) 国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-20-4	研究開始年度	平成 18 年度	研究終了年度	平成 20 年度
研究課題名	(和文) 香辛料や伝承薬を基盤とする創薬シード化合物の探索 (英文) Medicinal Chemistry on Biologically Active Natural Products from traditional Condiments and Medicines				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 小山清隆・明治薬科大学大学院薬学研究科・准教授 (英文) Kiyotaka Koyama, Graduate School of Meiji Pharmaceutical University, Associate Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	Euis Holisotan Hakim, Department of Chemistry, Institut Teknologi Bandung, Professor				
交流予定人数	① 相手国との交流				
	派遣先 派遣元	日本 (人/人日)	タイ (人/人日)	インドネシア (人/人日)	計 (人/人日)
	日本		1/6	2/12	3/18
	タイ	1/30		0/0	1/30
	インドネシア	3/96	0/0		3/96
	合計	4/126	1/6	2/12	7/144
	② 国内での交流 3人/3人日				
20年度の研究 計画（共同研究 の概要、特徴及 び期待される成 果等）	ヒト臍帯静脈細胞のチロシンキナーゼの機能に対して阻害活性を示したインドネシアに生息する <i>Cryptocarya</i> 族薬用植物エキスに含まれる活性成分の単離と構造解析を行う。一方、タイ国に生息する海洋生物から見出された一群のサリン化合物が神経保護作用を示すことに着目し、これらが神経幹細胞の増殖や脳血管形成に対する機能を解明するために、免疫抗体染色法を用いて細胞の増殖、分化、血管腔形成の面から検索する。				
日本側参加者数	8 名 (14-1 日本側参加者リストを参照)				
(タイ) 国 (地域) 側参加者数	4 名 (14-2 (タイ) 国側参加者リストを参照)				
(インドネシア) 国 (地域) 側参加者数	10 名 (14-3 (インドネシア) 国側参加者リストを参照)				
(インド) 国 (地域) 側参加者数	9 名 (14-4 (インド) 国側参加者リストを参照)				

11. セミナーの実施計画

—実施するセミナーごとに作成してください。—

整理番号	S-20-1		
セミナー名	(和文) 日本学術振興会第三回アジア・アフリカ創薬基盤形成セミナー		
	(英文) JSPS 3 rd Medicinal Chemistry Seminar of AA Science Platform Program		
開催時期	平成 21 年 1 月 8 日 ~ 平成 21 年 1 月 9 日 (2 日間)		
開催地 (国 (地域) 名、都市名、会場名)	(和文) 日本、東京、会場は未定		
	(英文) Japan, Tokyo,		
日本側開催責任者 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		
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合は必須)			
参加者数	①本事業の経費により参加する人数・人日数 (その内、共同研究経費・研究者交流経費により支給するものについてはカッコ内にも記入のこと)		計
	日本側参加者	0/0 (0/ 0) 人/人日	9/36 (9/36) 人/人日
	(タイ) 国(地域)側参加者	5/20 (5/20) 人/人日	
	(インドネシア) 国(地域)側参加者	2/8 (2/8) 人/人日	
	(インド) 国(地域)側参加者	2/8 (2/8) 人/人日	
	②本事業の経費の支給を受けずに参加する人数		計
	日本側参加者	60人	76人
	(タイ) 国(地域)側参加者	5人	
	(インドネシア) 国(地域)側参加者	5人	
	(インド) 国(地域)側参加者	2人	
	(フィリピン) 国(地域)側参加者	2人	
	(シンガポール) 国(地域)側参加者	2人	
①と②の合計人数		85人	
セミナー開催の目的・意義	公開形式セミナー：本事業に参加した日本および相手側研究者及び研究協力者がそれぞれの研究成果を広く第三者に公開し、評価を受ける。これにより本事業期間内の事業計画がどの程度達成されたか、これからさらにどのような問題を解決する必要があるか、ということを見極めることができる。さらに、本事業に参加した若手研究者や大学院生のポスター発表では、現在取り組んでいる研究内容やこれから展開してみたい創薬に関連した研究計画を報告する場を提供する。		

期待される成果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 事業期間（3年間）内に得られた研究成果を公表し、客観的な第三者評価を受けるにはセミナーを開催することが最も効果的な手段になると考える。 2. それぞれの国において次世代を担う優秀な若手研究者の発掘と本事業終了後も、継続して研究が展開できるようなアイデアの提供とアドバイスの提供の場となる。 3. 事業期間内に築きあげた相互信頼関係をさらに継続させるために新たな共通の研究課題を提案し、討議する良い機会となる。 4. それぞれの研究成果を公表し、その中からより高いレベルの学術雑誌に投稿するために、さらに必要なデータを指摘し、どのような実験が必要か指摘する。 5. それぞれの研究環境や社会的情勢を相互に十分に理解し、さらに共同に研究を継続して展開するための恒久的なネットワークを築くことができる。 		
セミナーの運営組織	<p>企画準備委員会：明治薬科大学 AA 研究センター内 大会組織委員会：共催：JSPS オーガナイザー：齋藤直樹 セクレタリー：杉田隆 広報・運営責任者：小山清隆</p>		
開催経費 分担内容 と概算額	日本側	内容	金額 2,520,000 円*
		全額	
	相手国(地域) ()	内容	金額
	相手国(地域) ()	内容	金額

*別紙参照

12. 研究者交流の実施計画（共同研究、セミナー以外の交流）

12-1 研究者交流（派遣）の実施計画について

国（地域）名	計画
タイ	0人 0人日
インドネシア	0人 0人日
インド	0人 0人日
平成20年度派遣予定総数	0人 0人日

12-2 研究者交流（受入）の実施計画について

国（地域）名	計画
タイ	0人 0人日
インドネシア	0人 0人日
インド	0人 0人日
平成20年度受入れ予定総数	0人 0人日

13. 平成20年度経費使用見込み額

(単位 千円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	60	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	6,020	
	謝金	100	
	備品・消耗品購入費	1,396	
	その他経費	124	
	外国旅費・謝金に係る消費税	340	
	計	8,000	研究交流経費配分額以内であること
委託手数料		800	研究交流経費の10%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	8,800	