

アジア・アフリカ学術基盤形成事業 平成20年度 実施報告書（確定版）

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>

3. 開始年度

平成18年度 (3 年目)

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：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系研究科

事務組織：支援事務統括：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
Fungi (BNPME), Department of Pharmacognosy, faculty of Pharmaceutical
Sciences, Associate Professor, Khanit Suwanborirux

協力機関：(英文・和文) 5機関

Chulaborn Research Institute (チュラボーン工科研究所)、Korn Karn University (コーンケーン大学)、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：(英文・和文) 2機関

Jakarta State University (ジャカルタ州立大学)、Lampung University (ランパン大学)

(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

協力機関：(英文・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. 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スクリーニングによる生物活性標的化合物の探索・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. 新しいタイプの制がん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て海洋生物資源医薬産業の構築に発展可能な創薬研究を総合的に展開します。
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、迅速診断薬や抗菌薬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辛料や伝承薬に科学のメスを入れ、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. 平成20年度研究交流目標

本事業の最終年であり、これまでの研究成果を踏まえながら、当初設定した研究目標に到達できるように4つの研究課題をさらに進展させます。

1. **海洋生物由来新規制がん剤の創製**：昨年度、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プロテインチロシンホスフェートレセプタータイプ K (PTPRK) を指標として、さらに各種誘導体を合成し、有効な化合物を探索します。最終的に選出した候補化合物について *in vivo* 生物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と DNA 塩基配列の解明、並びに機能の解明を目指します。
2. **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、その網羅的機能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解明します。
3. **エマージング感染症の分子疫学と制圧に向けての新規診断・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動向調査を実施し、薬剤感受性の経時的変化を解明します。この結果から、エマージング感染症および新興真菌感染症の診断・治療・予防に対する効果的な対策法を提示します。
4. **香辛料や伝承薬を基盤とする創薬シード化合物の探索**：これまで実施してきた相手国の薬用資源植物由来エキスに対する生物活性試験から、チロシンキナーゼ阻害活性を示したエキスについて詳細な成分検索により活性本体の単離と構造解析を実施します。また、脳神経幹細胞の増殖や脳血管新生作用物質の探索により創薬リード化合物の選定を目指します。

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、第三者評価を受けます。

7. 平成20年度研究交流成果

7-1 研究協力体制の構築状況

日本側拠点機関である明治薬科大学、アジア・アフリカ創薬研究センターとチュラロンコーン大学薬学部（タイ国）およびバンドン工科大学理学部（インドネシア）との交流事業は引き続き順調に展開した。たとえば、研究課題1では、明治薬科大学は主として青色海綿 *Xestospongia* sp. の極微量成分の探索研究を、チュラロンコーン大学薬学部は起源海洋生物の生態調査、採集を、それぞれ担当した。また、青色海綿に含まれる遺伝子の探索と機能解明に向けた研究を東京大学大学院薬学系研究科の協力を得て開始した。さらに、インドネシアの海洋天然物の専門家である Andi 博士（ランパン大学）を新たなメンバーに加え、同国における青色海綿の生態調査を経て、3月に起源海洋生物の採集まで到達することができた。なお、1月に開催したセミナーでは Concepcion 教授（フィリピン大学海洋科学研究所教授）を招待し、情報交換を行い、本研究課題のもと本事業期間内に構築することができたネットワークをさらに拡張し、研究を発展させる手がかりが得られた。一方、研究課題3は、明治薬科大学とタイ国国立衛生研究所が中心となって共同研究が展開された。さらに、研究課題4では、明治薬科大学とバンドン工科大学によりインドネシア薬用資源植物成分に対する血管新生阻害、チロシンキナーゼ阻害、抗インフルエンザウイルス阻害などの生物活性を指標としたランダムスクリーニングと活性物質の探索研究を展開した。なお、研究課題2では、インド側代表者が本事業の目的や具体的な研究計画を十分に理解しないまま研究を開始したため、研究方針や展開に大きなずれが生じた。さらに、本研究課題の中心となるべきインド側若手研究者が家族の健康上の問題から繰り返して招へいできないなど想定外の問題が生じた。幸い、明治薬科大学が主導的な役割を果たし、予定した研究成果を挙げることはできたが、国際共同事業成果とは言い難い結果に終わった。インドとの共同研究を展開するには、その個性的な性格を十分に理解した上で、意思疎通を図ることが大切であることを痛感した。この経験を生かしながら、全インド医科学研究所とともに創薬に関する新たな学術交流の展開を開始している。

7-2 学術面の成果

研究課題1：タイ国に生息する青色海綿 *Xestospongia* sp. の極微量二次代謝物としていくつかの新規化合物の単離に成功し、それらの構造を明らかにした。中でも、レニエラマイシンTと命名した新規天然物はそのE環に群体ホヤの二次代謝物であるエクチナサイジン類と酷似した高度に置換したベンゼン環を有する初のエクチナサイジン-レニエラマイシンハイブリッドであることから構造活性相関（SAR）や生合成に関する研究においてたいへん興味を持たれた。また、海綿からある種の遺伝子を精製することにはじめて成功した。今後、遺伝子の塩基配列や生産するタンパク質の構造と機能の解明に向

けた研究につながるものと期待している。一方、レニエラマイシン海洋天然物の全合成研究は基本骨格の構築に成功し、最終局面まで到達した。

研究課題2：東南アジアに生息するヘビ毒および毒腺中に含まれる血管成長因子（VEGF）の多様性を解析した。今回、組織型 VEGF と毒型 VEGF のゲノム構造を決定し、それらを比較したところ、後者は前者が起源であることを示唆するデータが得られた。

研究課題3：タイにおける新興真菌感染症の発生動向を調査するために、レトロスペクティブスタディーを実施した。その結果、新興感染症であるトリコスポロン症が、全体の約5%を占めていたことから、早急なサベイランスシステム構築の必要性を提示することができた。

研究課題4：HUVEC lysate 中のチロシンキナーゼ阻害活性を示したインドネシア植物 *Cryptocarya konishii hayata* の抽出エキスから活性物質として *cryptocaryone* を見出した。

7-3 若手研究者養成

研究課題3のタイ側事業メンバーである Nathawan Mekha と研究課題4のインドネシア側事業メンバーである Fera Kuniadewi はいずれも本事業期間中に得られた研究成果を学術論文として投稿準備中であり、受理されれば博士号取得に向けたプロセスが開始される予定である。また、研究課題2の松永幸子は本年3月に明治薬科大学大学院博士課程（後期）を修了し、博士号を取得した。さらに、藤沢大輔（博士課程2年生）は2つの学術論文が受理された。

一方、1月に開催した「JSPS 第3回アジア・アフリカ創薬基盤形成セミナー」では、ポスター発表（21 演題）に中から5つのポスター優秀賞を授与するなど、若手研究者や大学院生のモチベーションを高めることが出来た。

7-4 社会貢献

本事業において、研究素材としている海洋生物や植物の医薬品資源としての可能性を十分に示すことができ、相手国における新たな産業形成に発展させる手がかりを提供することができた。また、本事業の目的と成果について、できるかぎり広く公表するために、日本学術振興会・国際事業部の協力を得て、日本薬学会・学術雑誌である薬学雑誌に投稿した。また、齋藤直樹（明治薬科大学・教授）は、インド側研究協力者であり、2008年12月18～20日にニューデリーで開催された第41回インド薬学会を主催された Gupta 教授（全インド医科学研究所・教授）から招待講演を依頼され、当学会に参加した。その期間中に、インド側マスコミ各社の取材を受けるなど、本事業の広報に務めた。

7-5 今後の課題・問題点

本年度は、事業の最終年度である。本事業期間内に予定していたすべての研究目的を達成することはできなかったが、本事業を国際的に共同で展開する間に、明治薬科大学を中

核とする相互信頼関係を機軸とする強固なネットワークをタイ、インドネシアとの間に構築することができた。このネットワーク拠点を手がかりとして事業終了後もインドやフィリピンを交えた新たな研究に発展させていきたいと考えている。その際の問題点は、インドの場合、国民性や生活習慣の違いからコミュニケーションによる相互理解が必須であり、また、フィリピンを含めた相手国の治安問題は共同研究を展開する際に大きな障害になることである。幸いにも、インドの Gupta 教授（全インド医科学研究所）とフィリピンの Nonato 教授（サントトーマス大学）は、本事業形態とその目的などについて十分に理解され、それぞれ明治薬科大学と学部協定締結に向けて準備されており、新たな研究パートナーとして適任である。ところで、事業資金の調達も解決すべきもう一つの大きな問題である。明治薬科大学では本事業を効果的に展開を目的として、本事業期間（2006～2008年度）内にアジア・アフリカ創薬研究センターを開設し、大学よりセンター運営資金を準備し、運用してきた。このように全学的な協力、支援体制は事業終了後も維持していくが、相手国研究者とともに新たな競争的事業資金の獲得に向けて努力したいと考えている。

7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成20年度論文総数 12本

うち、相手国参加研究者との共著 3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 6本

(※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入して下さい。)

8. 平成20年度研究交流実績概要

これまでの研究成果を踏まえ、それぞれの研究課題について立案した交流目標を達成し、事業終了後も継続的な事業展開を可能とするように努めた。

8-1 共同研究

1. 海洋生物由来新規制がん剤の創製 [派遣 (インド:1名); 招聘 (インドネシア:1名、タイ:2名)]: 青色海綿 *Xestospongia* sp. が生産する微量マイナー成分の探索により2種の新規天然物の単離に成功した。レニエラマイシン M から化学誘導したジオルナマイシン A のエステル誘導体を合成し、生物活性試験の実施により、含窒素複素環を含むエステル誘導体が強い細胞毒性を示すことを見出した。本知見とマイクロアレイによりバイオマーカーとして選定した遺伝子 (PTPRK) を指標として開発候補化合物を選定し、大量供給法の確立と *in vivo* 試験の実施を目指した。起源海洋生物および海洋微生物からレニエラマイシンの生産に関わる非リボソーム依存性ペプチド合成酵素 (NRPS) の探索を実施し、ある種の DNA 断片の獲得に成功した。今後、この断片の機能解析を展開する予定である。タイ国以外にインド、インドネシア、フィリピンにおいて同種の青色海綿の生息情報が得られたことから、成分検索に必要な生態調査を開始した。
2. へび毒由来抗血液凝固剤および抗 VEGF 因子の創製 [派遣・招聘なし]: 東南アジアおよび南アジアに豊富に生息する多種類の毒へび毒の網羅的なアミノ酸配列解析を実施し、既知機能性タンパク質との比較により機能発現に必須な構造部位の選定と血管内上皮細胞上に存在する受容体の構造解析に有用な情報を得た。
3. エマージング感染症の分子疫学と制圧に向けての新規診断・治療薬の開発 [招聘 (タイ:1名)]: タイ国において、エマージング感染症や新興真菌感染症の発生動向調査と薬剤感受性の経時的变化をレトロスペクティブに調査した結果、トリコスポロン症が高い発症率を示した。次にその保存株について薬剤感受性試験および分子免疫調査を実施し、トリコスポロン症に対する迅速診断法と治療法につながる有用な知見を得た。なお、当初計画したインドにおける研究の展開は相手国側研究機関の事前準備が不十分であり、研究の展開を断念した。
4. 香辛料や伝承薬を基盤とする創薬リード化合物の探索 [派遣 (インドネシア:1名); 招聘 (インドネシア:4名)]: インドネシアに生息する薬用資源植物のうち、チロシンキナーゼ阻害活性を示すいくつかの植物エキスについて成分検索を実施し、活性本体の単離・構造解析を行った。現在、化学変換による各種誘導体の合成と構造活性相関の研究を展開している。なお、タイ国海洋生物由来神経保護活性物質サリンに関する研究は試料入手の問題から本年の研究展開は断念した。

以上のように、本年度の研究交流はほぼ予定通り実施し、期待した研究成果を得ることができた。しかし、研究課題2における研究者交流は、当初予定していた K. C. Ponnappa 博士 (マイソール大学事業メンバー) が健康上の理由から招聘できなかったこと、日本側代表者である森田隆司教授が平成21年3月に定年退職を迎えるため激務の中、海外出張が困難となるなどほとんど

実施できなかった。また、2008年11月にインド・ムンバイで発生したテロやタイ国政情不安による12月のバンコク国際閉鎖などによる渡航規制により、本事業の研究者交流の遂行に大きな影響を受けた。

8-2 セミナー

平成21年1月14～15日に明治記念館（東京）において「**JSPS 第三回アジア・アフリカ創薬基盤形成セミナー**」を開催した。今回のセミナーはこれまで3年間の事業成果の集大成となる報告会と位置付け、相手側拠点機関コーディネーター（3名）、本事業メンバー（14名）を含め海外から19名を招聘した。また、国内事業協力機関から事業メンバー2名（高山廣光教授・三上襄教授）を招聘した。参加者総数は101名である。本セミナーでは4つの招待講演、口頭発表とポスター発表（21件）が行われた。

招待講演では、特に、Concepcion 教授（フィリピン大学海洋資源センター・教授）による同国の海洋天然物に関する講演は、同国において研究課題1のさらなる展開が可能であることを強く示唆するものであり、たいへん有意義であった。口頭発表は4つの課題研究がそれぞれ事業期間内に得られた研究成果の公表を目的としたものであり、それぞれ日本側代表者による概要と成果報告に続いて、実施担当者による具体的な成果報告が行われた。なお、海外コーディネーターを代表してカニ博士（チュラ大・薬）のいくつかの具体的な事例を交えた講演があり、参加者全員で本事業が相手国にもたらした事業成果や改善点、さらに今後、どのように共同研究を発展させるかなどについて活発に討議した。また、ポスター発表は大学院生を中心として行われた。ポスターセッションでは大学院生や若手研究者に対して、問題点の抽出と解決策の提案や有益な助言が与えられ効果的に機能した。すべてのポスター発表の中からポスター優秀賞を選び、表彰した。

なお、今回のセミナーは平成21年1月15日に開催された明治薬科大学アジア・アフリカ創薬研究センター・第2回国際セミナーとジョイントして開催した。これにより、本事業の研究成果を中国、エジプトをはじめとする事業メンバー以外の参加者に広く公表することが可能となり、同懇親会などにおいて第三者から高い評価を得ることができた。

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

第3回セミナーの開催に合わせて、平成21年1月13日に明治薬科大学の研究課題代表者（4名）と相手側コーディネーター（3名）による総括会議を明治記念館（東京）で開催した。本会議ではそれぞれの研究課題の研究成果を踏まえ、さらに発展が期待される研究課題の抽出と新たな研究課題の提案、事業メンバーの再構築について討議した。その結果、これまでの研究課題の継続とともに、新たに脳血管新生や脳内ラジカル発生抑制を指標とする脳機能改善薬の創製を加えて国際共同研究を展開することとし、インド側コーディネーターとしてY. K. Gupta 教授（全インド医科学研究所）にお願いすることとした。

9. 平成20年度研究交流実績総人数・人日数

9-1 相手国との交流実績

(単位：人／人日)

派遣先 派遣元		派遣先					合計
		日本	タイ	インドネシア	インド	フィリピン (インドネシア)	
日本	実施計画		4/24	2/12	2/14	0/0	8/50
	実績		0/0	1/4	1/6	0/0	2/10
タイ	実施計画	10/290		0/0	1/7	0/0	11/297
	実績	5/106		1/8	0/0	0/0	6/114
インドネシア	実施計画	5/104	0/0		0/0	0/0	5/104
	実績	7/206	0/0		0/0	0/0	7/206
インド	実施計画	7/110	0/0	0/0		0/0	7/110
	実績	3/15	0/0	0/0		0/0	3/15
フィリピン (インドネシア)	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
	実績	1/5	0/0	0/0	0/0		1/5
合計	実施計画	22/504	4/24	2/12	3/21	0/0	31/561
	実績	16/332	0/0	2/12	1/6	0/0	19/350

※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。)

9-2 国内での交流実績

実施計画	実績
12/12 (人／人日)	2/2 (人／人日)

10. 平成20年度研究交流実績状況

10-1 共同研究

研究課題1

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 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					
交流人数 (※日本側予算によらない交流(相手国予算による)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 (人/人日)	タイ (人/人日)	インド (人/人日)	インドネシア (人/人日)	計 (人/人日)
	派遣元					
	日本		1/6	1/7	0/0	2/13
	実施計画					
	実績		0/0	1/6	0/0	1/6
	タイ	2/120		1/7	0/0	3/127
	実施計画					
	実績	2/68		0/0	1/8	3/76
	インド	1/30	0/0		0/0	1/30
	実施計画					
	実績	0/0	0/0		0/0	0/0
	インドネシア	0/0	0/0	0/0		0/0
	実施計画					
	実績	1/5	0/0	0/0		1/5
	合計	3/150	1/6	2/14	0/0	6/170
	実施計画					
	実績	3/73	0/0	1/6	1/8	5/87
	② 国内での交流					0人/0人日
20年度の研究 交流活動及び成果	<p>タイ国に生息する青色海綿 <i>Xestospongia</i> sp. が生産する極微量二次代謝産物の探索研究を展開し、いくつかの新規海洋天然物の単離に成功し、各種機器スペクトルデータによる構造解析を実施した結果、ビスヒドロキノン(2種)を見出した。本研究から本系天然物は自然界ではヒドロキノン型で存在する可能性が高いことがわかった。さらに、青色海綿 <i>Xestospongia</i> sp. の新たな微量二次代謝物として A 環にエクチナサイジンと同じ置換様式を持つエクチナサイジン-レニエラマイシンハイブリッド天然物(2種: レニエラマイシン T&U) の単離に成功し、その生物活性試験を実施した。天然からこのような化合物が得られたことから、海綿と群体ホヤに類似した生合成経路が存在することが示唆される (Dr. Kornvika Charupant: Thai NIH より招聘: 投稿論文作成最終打ち合わせ)。青色海綿あるいは共生微生物に含まれる合成遺伝子の探索研究を実施し、ひとつの DNA 断片の精製に世界で初めて成功した (Dr. Taksina Chuanasa: チュラ大・薬より招聘: 化学実験の遂行)。この DNA の塩基配列解析とその機能解明を目指してさらに研究を展開している。</p>					

	<p>タイ国に生息する群体ホヤ <i>Ecteinascidia thurstoni</i> の KCN 前処理により得られるエクチナサイジン 770 の誘導体の合成を展開し、その生物活性試験を実施し、生物活性の増強に必須な官能基の選定など創薬リード化合物の選定に貴重な情報を得ることができた。</p> <p>レニエラマイシン海洋天然物の安定供給を目的としてレニエラマイシン M の全合成研究を展開し、基本骨格の構築に成功した。現在、全合成の達成に向けて側鎖の化学修飾を実施している。</p> <p>本系天然物の制がん活性発現に必要な構造単位を選定し、低分子化合物の合成を実施し、構造と活性発現の関係を解明するために必要な情報を収集した。</p> <p>インドにおける標的海洋生物の採集と必要な情報収集を目的として、齋藤直樹（明治薬科大学・教授）をインドに派遣した。本派遣期間内にインド薬学会年会においてゲストスピーカーとして招待講演を行い、本事業の紹介と研究成果報告を行い、積極的に広報活動を行った。一方、インドネシアやフィリピンにタイの青色海綿と同種の海洋生物が生息する可能性が高いことがわかった。そこで、インドネシアの海洋生物の専門家である Andi Setiawan 博士（ランパン大学より招聘：事業説明と採集打ち合わせ）を事業メンバーに加え、標的海洋生物の採集・成分検索に必要な生態調査を開始した（Dr. Khanit Suwanborirux をインドネシアに派遣：事前調査）。また、本事業終了後、本格的な共同研究開始に向けて Gisela Concepcion 教授（フィリピン、非事業メンバー）に情報提供を依頼した。</p> <p>以上のように、本研究課題を展開する中で、新規制がん剤の創製に向けたアジア圏海洋天然物の強固な創薬ネットワークを構築することができるとともに、さらに発展させるための手がかりを具体的に示すことができた。</p>
日本側参加者数	
5 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	
11 名	(13-2 (タイ) 国側参加研究者リストを参照)
(インドネシア) 国(地域) 側参	
4 名	(13-3 (インドネシア) 国側参加研究者リストを参照)
(インド) 国(地域) 側参加者数	
3 名	(13-4 (インド) 国側参加研究者リストを参照)

10-1 共同研究

研究課題2

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) へび毒由来抗血液凝固剤および抗 VEGF 因子の創製					
	(英文) Developments of New Anticoagulants 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 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					
交流人数 (※日本側予算によらない交流(相手国予算による)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 (人/人日)	タイ (人/人日)	インド (人/人日)	インドネシア (人/人日)	計 (人/人日)
	派遣元					
	日本					
	実施計画		1/6	0/0	0/0	1/6
	実績		0/0	0/0	0/0	0/0
	タイ	1/60		0/0	0/0	1/60
	実績	0/0		0/0	0/0	0/0
	インド	2/36	0/0		0/0	2/36
	実績	0/0	0/0		0/0	0/0
	インドネシア	0/0	0/0	0/0		0/0
	実績	0/0	0/0	0/0		0/0
	合計	3/96	1/6	0/0	0/0	4/102
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	② 国内での交流					0 人/0 人日
20年度の研究 交流活動及び成果	<p>多数の毒へびが豊富に生息する東南アジアおよび南アジアのへび毒および毒腺中に含まれる血管成長増殖因子 (VEGF) の多様性を網羅的に解析し、VEGF とは異なる KDR (VEGF 受容体) 結合タンパク質を探索した。すなわち、毒タンパクの加速進化と分子多様性を考慮して、抗バンミン (抗 VEGF-F) 抗体を用いたへび毒のスクリーニングを行い、交叉性について検討した。なお、本研究は K. C. Ponnappa 博士 (マイソール大学) を招聘して実施する計画であったが、同博士の父親の健康問題から渡航困難となった。</p> <p>一方、組織型 VEGF と毒型 VEGF のゲノム構造の決定に成功し、両者を比較した結果、毒型 VEGF が組織型 VEGF から誘導された可能性が高いことを示唆する興味あるデータが得られた。なお、本研究は P. Chanvorachote 博士 (チュラ大・薬) を招聘して実施する予定であったが、招聘時期の調整が不可能であった。</p> <p>このように本研究課題に関する本年度の交流は残念ながら、まったく実施できなかったが、明治薬科大学側教員および大学院生により計画した研究を展開することができ、その研究成果はいくつかの学術雑誌に報告することが</p>					

	できた。
日本側参加者数	
5 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) 国側参加研究者リストを参照)
(インドネシア) 国(地域)側参	
0 名	(13-3 (インドネシア) 国側参加研究者リストを参照)
(インド) 国(地域)側参加者数	
9 名	(13-4 (インド) 国側参加研究者リストを参照)

10-1 共同研究

研究課題3

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疫学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) Tanashi Sugita, Graduate School of Pharmaceutical University, Professor					
相手国側代表者 氏名・所属・職	Natteewan Poonwan, The National Institute of Health, Head Researcher					
交流人数 (※日本側予算によらない交流(相手国予算による)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 (人/人日)	タイ (人/人日)	インド (人/人日)	インドネシア (人/人日)	計 (人/人日)
	派遣元					
	日本		1/6	1/7	0/0	2/13
	実績		0/0	0/0	0/0	0/0
	タイ	1/60		0/0	0/0	1/60
	実績	1/29		0/0	0/0	1/29
	インド	2/36	0/0		0/0	2/36
	実績	0/0	0/0		0/0	0/0
	インドネシア	0/0	0/0	0/0		0/0
	実績	0/0	0/0	0/0		0/0
	合計	3/96	1/6	1/7	0/0	5/109
	実績	1/29	0/0	0/0	0/0	1/29
	② 国内での交流					0人/0人日
20年度の研究 交流活動及び成果	新興真菌感染症の中でも予後不良と考えられているトリコスポロン症のタイ国における 1998～2007 年の発生動向調査を国立衛生研究所真菌研究室と共同で行った。その結果、本真菌感染症はカンジダ症、クリプトコックス症について第3位であり、その発生頻度は年々上昇傾向にあることがわかった。次に、収集した保存株に対して薬剤感受性試験および分子疫学調査を実施したところ、アムホテリシンBおよびフルコナゾールには耐性あるいは低感受性を示した。一方、タイ国ではポリコナゾールはほとんど使用されていないことから本薬剤に対する耐性株は存在しなかった。なお、本症の起源菌はいずれも <i>T. asahii</i> であり、多様性は認められなかった。さらに、 <i>T. asahii</i> には9型の IGS 遺伝子型が存在することが知られているが、I 及び III 型が優位であった。これは他国(日本、トルコ、米国)の分布とは全く異なっており、独自の遺伝子型株により感染が支配されていることが予想された。(Nanthawan Mekha 研究員: タイ NIH より招聘し、本研究成果を日本医真菌学会で口頭発表した)。なお、Mekha 研究員(タイ NIH)は明治薬科大学における博士号の申請を準備している。					

	<p>トリコスポロン症はキャンディン系真菌薬の投与によるブレークスルー感染症として最も注目されている真菌感染症のひとつである。本研究によりタイ国において本症の発生頻度が上昇する傾向が見られたことから、早急な監視システムの構築と迅速診断法の確立に向けた研究の展開を計画している。</p> <p>なお、当初計画したインドにおける調査研究がまったく展開できなかったため、新興真菌感染症ではないが、タイ国において AIDS 患者に高発するクリプトコックス症について、発生動向調査を実施したが、その頻度に有意な増減は認められなかった。また、耐性株も存在しないことがわかった。</p> <p>以上のように、タイ国において蔓延するエマージング感染症の制圧に向けた研究は大きな成果をあげた。今後、同様の研究戦略を用いてインドやインドネシアに展開する予定である。</p>	
日本側参加者数		
3 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) 国側参加研究者リストを参照)	
(インドネシア) 国(地域) 側参加者数		
0 名	(13-3 (インドネシア) 国側参加研究者リストを参照)	
(インド) 国(地域) 側参加者数		
2 名	(13-4 (インド) 国側参加研究者リストを参照)	

10-1 共同研究

研究課題4

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 Pharmaceutical University, Associate Professor					
相手国側代表者 氏名・所属・職	Euis Holisotan Hakim, Bandung Institute Technology, Professor					
交流人数 (※日本側予算によらない交流(相手国予算による)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 (人/人日)	タイ (人/人日)	インド (人/人日)	インドネシア (人/人日)	計 (人/人日)
	派遣元					
	日本		1/6	2/12	0/0	3/18
	実績		0/0	0/0	1/4	1/4
	タイ	1/30		0/0	0/0	1/30
	実績	0/0		0/0	0/0	0/0
	インド	0/0	0/0		0/0	0/0
	実績	0/0	0/0		0/0	0/0
	インドネシア	3/96	0/0	0/0		3/96
	実績	4/185	0/0	0/0		4/185
	合計	4/126	1/6	2/12	0/0	7/144
	実績	4/185	0/0	0/0	1/4	5/189
	② 国内での交流					0人/0人日
20年度の研究 交流活動及び成果	<p>インドネシア植物から作成した36種のエキスのうち、HUVEC lysate 中のチロシンキナーゼに対して阻害活性を示したいくつかのエキスについて成分検索を実施した(小山清隆:明治薬大・准教授を研究成果中間報告および招聘研究者の選定のためバンドン工科大学に派遣)(Euis Holisotan Hakim 教授:インドネシア側コーディネーターを研究討議、実験計画の立案のため招聘)。まず <i>Cryptocarya konishii</i> Hayata のメタノール抽出エキスから強い活性を示す cryptocaryone (既知物質)を得た。なお、新規カルコン(活性は示さない)の単離に成功した。次に、<i>Cryptocarya tawaensis</i> から活性物質として <i>O</i>-methyldehydrodieugenol と boldine を得た(いずれも既知物質である)。また、新規ネオリグナン(2種)を得たが、いずれも活性は示さなかった(Fera Kurniadewi 講師:成分検索に関する実験遂行のためジャカルタ州立大学より招聘)。Fera 講師(ジャカルタ州立大学)はバンドン工科大学における博士号の申請を準備している。</p> <p>次に、<i>Punica granatum</i> から 2,3-hexahydroxydiphenoyl-D-glucone (既知物質)</p>					

	<p>を得た (Lia Dewi Juliawaty 講師:成分検索に関する実験遂行のためバンドン工科大学より招聘)。</p> <p>最後に <i>Morus macroura</i> から誘導した毛状根培養において、エリシターとして酵母エキスをを用いた培養を行い、得られた培養毛状根の成分検索を行い、mulberofuran P と chalconoracin (いずれも既知天然物) の単離に成功した。さらに、インドネシアにおいて伝承的に抗がん剤として用いられている薬用植物 <i>Sellaginella doederleinii</i> から 3 種の既知フラボン (inbricataflavone, amentoflavone-7,7'-dimethyl ether. Amentoflavone) をいずれも単離した (Mr. Nizar Happyana:成分検索に関する実験遂行のためバンドン工科大学より招聘)。現在、活性本体の探索を実施している。なお、タイ国に生息する海洋生物が生産するサリン化合物の神経保護作用に着目した神経幹細胞の増殖や脳血管形成に対する機能解明に関する研究は何ら進展は見られなかった。</p> <p>以上のように、インドネシアの薬用植物に対するチロシンキナーゼ阻害活性を指標とする血管新生阻害活性物質の探索研究は大きな成果をあげた。</p>
日本側参加者数	
8 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	
4 名	(13-2 (タイ) 国側参加研究者リストを参照)
(インドネシア) 国(地域)側参	
10 名	(13-3 (インドネシア) 国側参加研究者リストを参照)
(インド) 国(地域)側参加者数	
9 名	(13-4 (インド) 国側参加研究者リストを参照)

10-2 セミナー

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 14 日 ~ 平成 21 年 1 月 15 日 (2 日間)		
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、東京、明治記念館		
	(英文) Meiji Kinenkan, Tokyo, Japan		
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, Meiji Pharmaceutical University, Professor		
相手国側開催責任者 氏名・所属・職			
参加者数	① アジア・アフリカ学術基盤形成事業の経費を受けて参加した人数・人日数 (その内、共同研究経費により支給したものについては、カッコ内にも記入のこと)	計	
	日本側参加者	2/ 2 (0/0) 人/人日	16/303 (6/256) 人/人日
	(タイ) 国(地域)側参加者	4/ 77 (2/68) 人/人日	
	(インドネシア) 国(地域)側参加者	6/ 204 (4/188) 人/人日	
	(インド) 国(地域)側参加者	3/ 15 (0/0) 人/人日	
	(フィリピン) 国(地域)側参加者	1/ 5 (0/0) 人/人日	
	②本事業の経費の支給を受けずに参加した人数	計	
	日本側参加者	71 人	85 人
	(タイ) 国(地域)側参加者	3 人	
	(インドネシア) 国(地域)側参加者	1 人	
	(フィリピン) 国(地域)側参加者	2 人	
	(中国) 国(地域)側参加者	7 人	
	(エジプト) 国(地域)側参加者	1 人	
	①と②の合計人数		101 人
セミナー開催の目的	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。これによる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。		

セミナーの成果	<ol style="list-style-type: none"> 4つの研究課題について、それぞれ日本側コーディネーターによる事業成果の総括的報告と研究実施担当者の口頭あるいはポスターによる詳細な研究成果の公表の後、活発な討議、問題点の抽出と今後の研究展開に有用な発展させるための助言が得られた。 若手研究員、大学院生によるポスター発表（21演題）の中から優れた研究発表者（5名）にポスター優秀賞を選出した。これにより、本事業の参加国において次世代を担う優秀な人材の発掘と育成に大きな役割を演じることができた。 特別講演として三上襄教授（千葉大・真菌医学研究センター：日本側協力機関）による研究課題 R-20-3 に関連する研究成果報告のほか、3名の非事業メンバー [G. P. Concepcion 教授（フィリピン大・海洋研究所）、M. C. Ramos 教授（サントトーマス大）、古源寛教授（明治薬大）] による講演が行われ、今後、本事業を継続的に展開するために貴重な情報を得ることができた。 海外共同研究者を代表して Khanit Suwanborirux 博士（チュラ大・薬）による本事業期間内の研究成果と相手国から見た本事業成果の意義について披露された。 本セミナーを通して、コーディネーターをはじめ、本事業メンバーが一堂に会し、それぞれの研究および社会的環境を相互理解し、「創薬」における国際共同研究を継続的に展開するための強固なネットワークを築くことができた。 	
セミナーの運営組織	企画準備委員会：明治薬科大学 AA 創薬研究センター 組織委員会：JSPS アジア・アフリカ学術基盤形成事業 4 研究課題日本側代表者 4 名 実行委員長：齋藤直樹（明治薬科大学・教授） セクレタリー：杉田 隆（明治薬科大学・准教授） 広報：小山清隆（明治薬科大学・准教授） 主催：日本学術振興会（JSPS）、共催：明治薬科大学 AA 創薬研究センター	
開催経費負担内容と金額	日本側	内容 セミナー運営費用 会場使用料 海外事業メンバー招聘費用（渡航・宿泊代金など） 講演要旨集印刷代金、通信費、その他 金額 2,773,449 円
	相手国(地域)	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

(単位：人／人日)

派遣先		日本	タイ	インドネシア	インド	計
派遣元						
日本	実施計画		0/0	0/0	0/0	0/0
	実績		0/0	0/0	0/0	0/0
タイ	実施計画	0/0		0/0	0/0	0/0
	実績			0/0	0/0	0/0
インドネシア	実施計画	0/0	0/0		0/0	0/0
	実績	0/0	0/0		0/0	0/0
インド	実施計画	0/0	0/0	0/0		0/0
	実績	0/0	0/0	0/0		0/0
合計	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
② 国内での交流		0人／0人日				

11. 平成20年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	12,160	
	外国旅費	6,167,668	
	謝金	150,000	
	備品・消耗品購入費	838,467	
	その他経費	831,705	
	外国旅費・謝金に係る消費税	0	
	計	8,000,000	
委託手数料		800,000	
合 計		8,800,000	

12. 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)
第1四半期	0	0/0
第2四半期	417,040	1/29
第3四半期	802,605	3/15
第4四半期 (内セミナー)	6,780,355	15/306
	2,773,449	(8/46)
計	8,000,000	19/350