

平成22年度業務実績報告書説明資料

目次

独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
 (22年度業務実績報告)

Part 1. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項・・・・・・・・ 3
 (全体的事項)

Part 2. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項・・・・・・・・ 3 2
 (個別的事項 1 : 基盤的技術研究、生物資源研究)

Part 3. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項・・・・・・・・ 1 1 4
 (個別的事項 2 : 研究開発振興)

Part 4. 機動的かつ効率的な業務運営、経費節減、
 財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項・・・・・・・・ 1 6 0



独立行政法人 医薬基盤研究所

独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図



- ・ 大学等の基礎研究と企業の新薬開発の間を結ぶ橋渡し研究
- ・ 複数の製品で活用できる基盤的な技術の開発
- ・ 安全性を確保しながら、難病患者等の切実な要望に応じて、画期的な創薬に向けた基盤的研究

基盤的技術研究
Part 2

生物資源研究
Part 2

研究開発振興
Part 3

適切な業務運営のための組織・予算
Part 4

研究所自らが、創薬に向けた基盤的研究を実施

創薬研究に不可欠な生物資源の資源化と提供

大学やベンチャー企業等に研究・開発資金を提供するとともに、研究の進捗について指導、助言

効率化係数による削減と業務改善の取組

【現状と課題】

- ・ 新薬開発には長期間(20年くらい)・巨額の投資が必要。しかも、成功率は低い(約3万分の1の成功率)
- ・ 創薬は最先端の技術と知識の結晶。先進国しかできない。

創薬に特化した
公的研究機関の
必要性!

基盤研の存在意義

基盤的技術研究

生物資源研究

研究開発振興

次世代ワクチンの研究開発【A】
 ・次世代インフルエンザ用の種ウイルスを作成・保存する全く新しい方法論の確立
 ・B-1細胞とT細胞の活性化に関する研究により、これらが鼻粘膜免疫アンジュバンドに必要となる条件となっていることの解明
 ・産学官で連携した「次世代アンジュバンド研究会」の発足

難病・疾病資源研究【A】
 ・分化能測定を安定して行えるよう、ヒトiPS細胞の自然分化能測定法のプロトコル化
 ・(株)創業研究に使いやすい形のコンジュニクマウスを作成
 ・ヒト細胞の生きたままの(再生可能な)永久保存法の開発

基礎研究推進事業【A】
 ・創業等研究に深い経験と知識を有するプログラムディレクター、プログラムオフィサーによる丁寧な進捗管理・指導した
 ・外部評価委員による厳正な二段階評価(書面評価及び面接審査)等を行った
 ・治験の段階にまで進んだ研究は7件

医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究【S】
 ・iPS細胞由来肝細胞を効率よく分化誘導する極めて画期的な独自技術の開発
 ・ヒト間葉系幹細胞の無血清培養条件の開発
 ・世界最大規模の高品質毒性データベースであるトキシコゲネミクスデータベース(Open TG-GATES)の公開
 ・(これまでの産学官連携活動が基となり日本学術会議会長賞を受賞)

実用植物【S】
 ・多数の漢方製剤に用いられているウラルカンゾウに関しては産学官連携により閉鎖型植物工場(実用植物ファクトリー)において使用する水耕栽培システムを開発
 ・高クマリンリチン含有の優良系統の育成と大量増殖法の確立に成功

希少疾病用医薬品等開発振興事業【A】
 ・助成金交付にて経済的に支援するにとどまらず、指導・助言を通じて製造販売承認申請を側面から支援した
 ・また、これまでの成果の結晶として、製造販売承認の取得が4件に達した
 ・開発企業に利用しやすい手続き等の改良を行った

難病治療等に関する基盤的研究【S】
 ・製薬企業4社等と共同してヒト大腸癌、乳癌組織体の世界でトップレベルの大規模プロテオーム解析を行い、同疾患に特異的に発現増大が確認されたタンパク質を数種類見出した
 ・創薬ターゲット候補の絞り込みを支援する世界でも他に類をみないシステム(TargetMine)の開発・公開
 ・腫瘍壊死因子とそのレセプターとの複合構造と活性化様式を明らかにし、TNF変異体ライブラリを作成。そこからTNFR2指向性アルゴニストとして有望なTNF変異体の取得

菌長類【A】
 ・ゲノミクスを用いた急性心筋梗塞モデルにおいてアネインCの画像化の成功
 ・抗酸菌のアンジュバンド分子を結合したエイズ弱毒生ウイルスの作製及び当該ウイルスのカーキザルを用いた評価
 ・妊娠カーキザルを用いての風疹ウイルスの影響評価
 ・単位発生胚胎の樹立及び性状解析を行うことにより3個の単位発生由来胚胎から1株のES様細胞を得て、その株において未分化マーカーの発現を確認

実用化研究支援事業及び承継事業【A】
 ・常勤のプログラムオフィサー6名による研究開発の進捗管理、指導・助言を行った
 ・外部有識者で構成する専門委員及び委員による実用化計画の妥当性などについての厳正な評価を行った

Part 1 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項 (全体的事項)

1. 戦略的な事業の展開

- (1) 社会的ニーズ及び厚生労働省の政策課題を踏まえた戦略的事業展開
- (2) 研究成果の普及及びその促進
- (3) 外部との交流と共同研究の推進
- (4) 研究基盤・研究環境の整備と研究者の育成

2. 適切な事業運営に向けた取り組み

- (1) コンプライアンス、倫理の保持等
- (2) 無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備
- (3) 外部有識者による評価の実施・反映
- (4) 情報公開の促進

1. 戦略的な事業の展開
 (1) 社会的ニーズ及び厚生労働省の政策課題を
 踏まえた戦略的事業展開

自己評定 S

数値
目標

- ・講演会やシンポジウムを複数回開催し、一般公開を年1回以上開催する。
- ・生物資源研究部各研究室、霊長類医科学研究センター及び薬用植物資源研究センターにおいて研究者等に対し、専門的技術・知識を伝達する生物資源利用講習会を年1回以上実施する。
- ・合計100報以上の査読付き論文を科学ジャーナル等論文誌に掲載する。

①スーパー特区研究の推進(ワクチン、iPS)

②研究業務の外部評価の実施

③組織の再編、創設、廃止

- ・アジュバント開発プロジェクトの開始
- ・難病研究資源バンク事業の開始

④研究所内の各部門間での連携

- ・所内における研究情報の交換・共有の促進
- ・所内横断的技術共同研究の推進

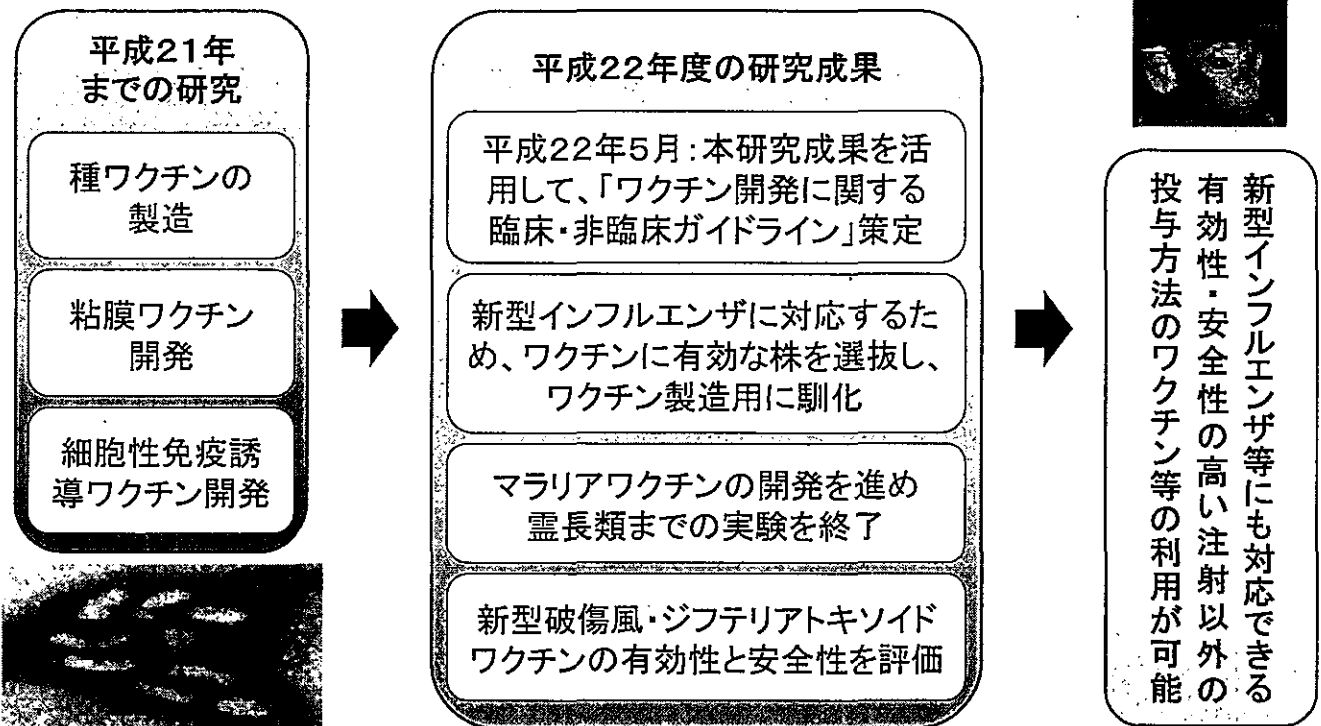
4

1. (1) ①スーパー特区研究の推進(ワクチン)

評価の
視点

研究所内外の意見を広く吸収し、研究所の重点事業を決定、推進するための予算・人員等の配分を行っているか。

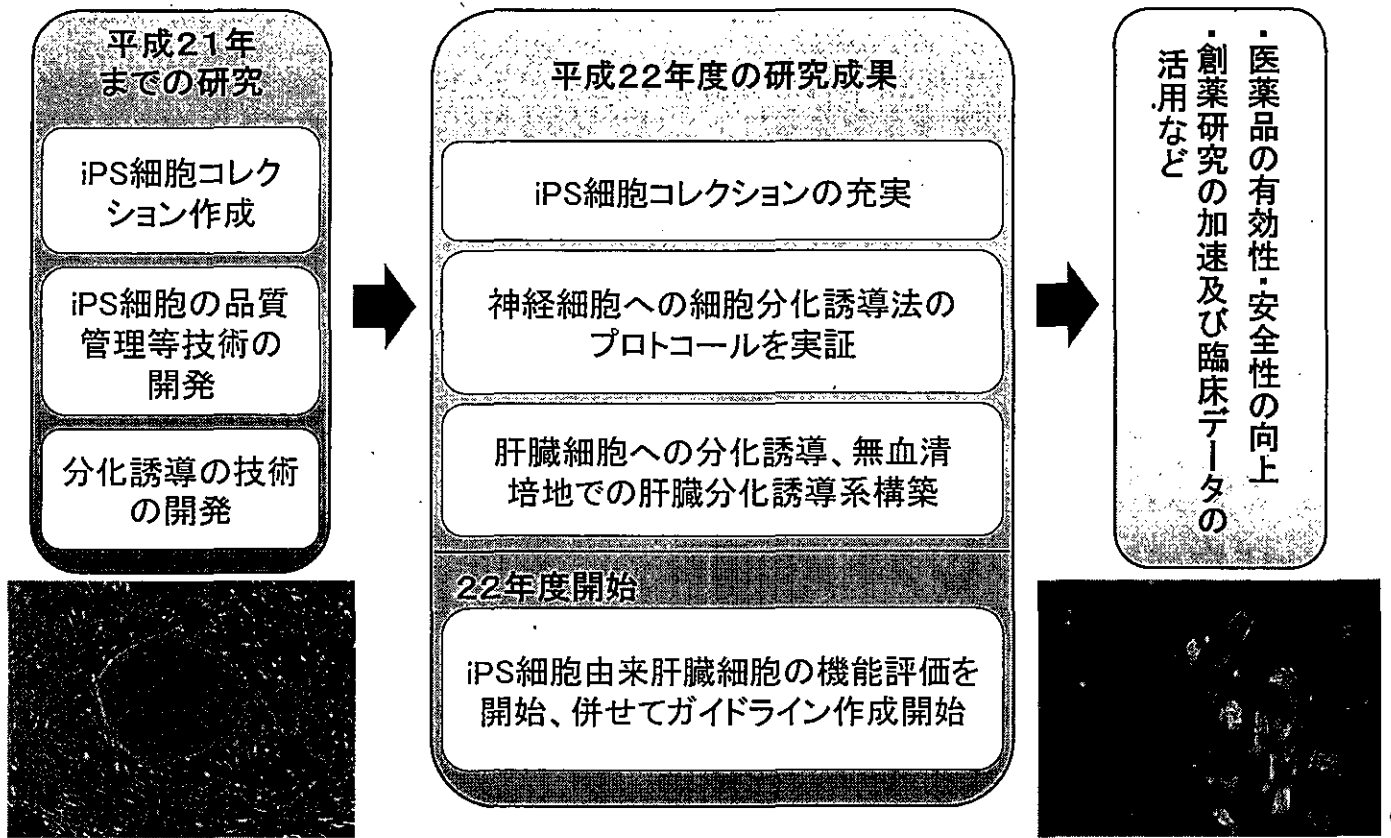
○ 次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト



5

1. (1)①スーパー特区研究の推進(iPS)

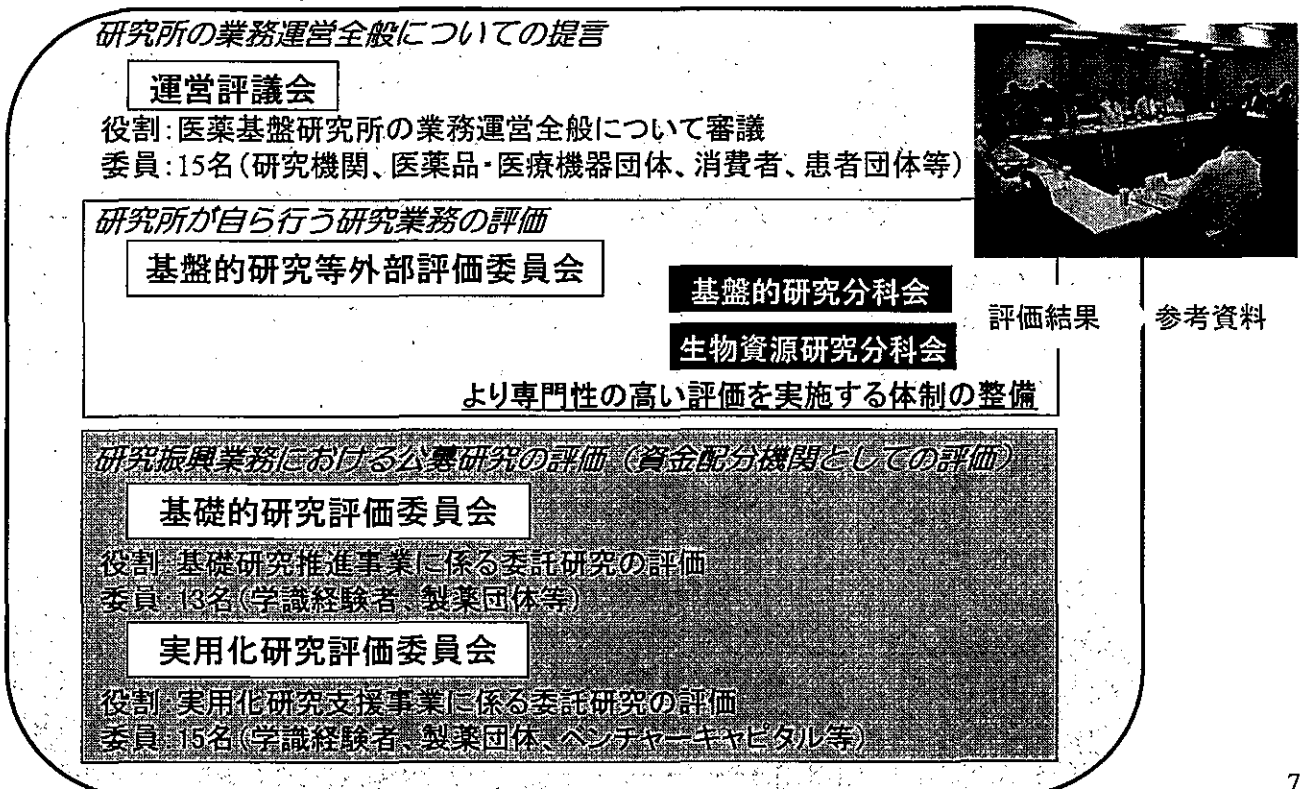
○ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築



1. (1)②研究業務の外部評価の実施

評価の視点	研究所内外の意見を広く吸収し、研究所の重点事業を決定、推進するための予算・人員等の配分を行っているか。
--------------	---

医薬基盤研究所における外部評価の実施

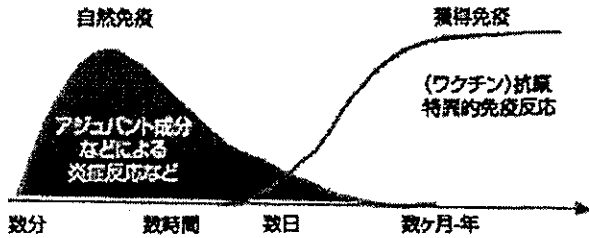


安全性を確保し、ワクチン効果を高めるアジュバントを本格的に研究

アジュバント開発プロジェクトの開始

○科学的なメカニズムに基づいた新規自然免疫DDSアジュバント開発

自然免疫によるワクチン免疫制御

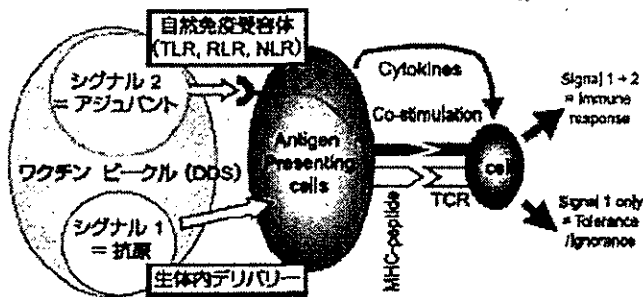


設置目的

自然免疫をはじめとする科学的エビデンスに基づいて、高い有効性と安全性を兼ね合わせて持つ新規アジュバントを開発する

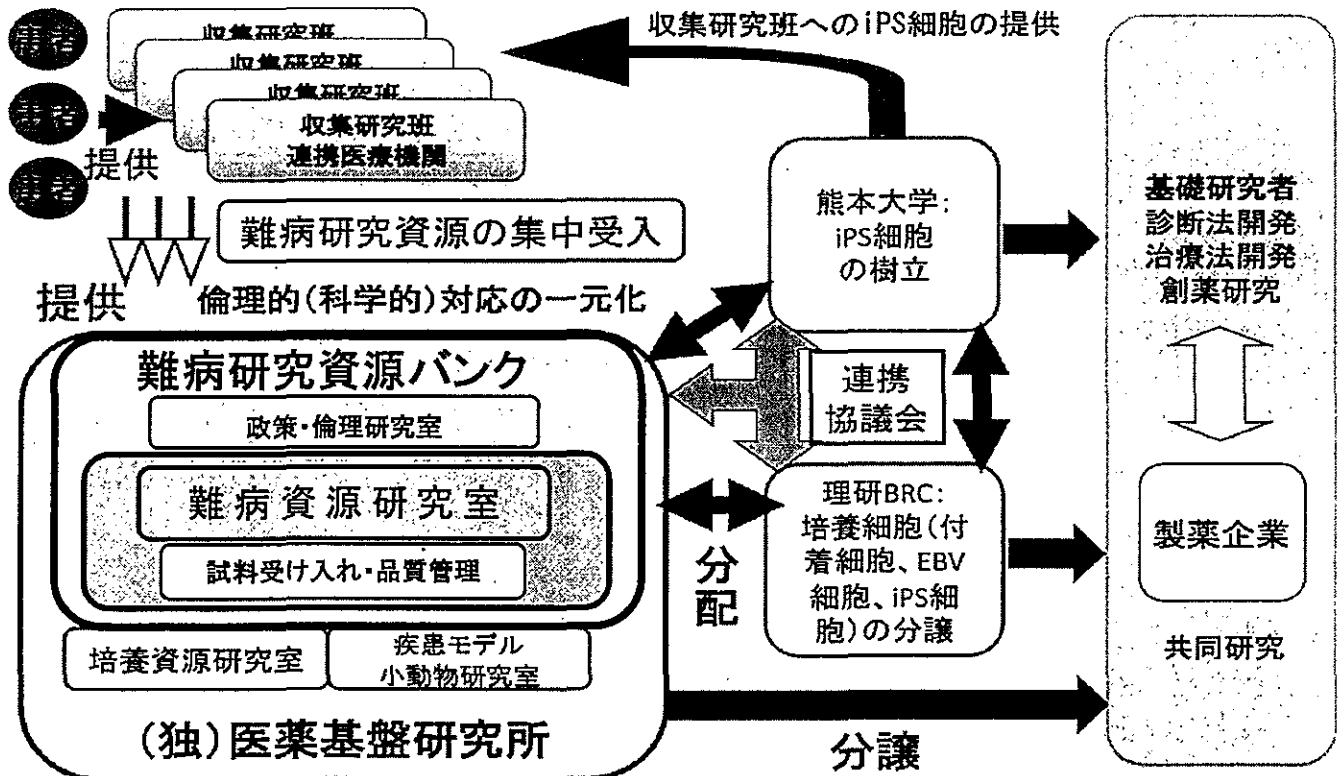
研究内容

- ①ワクチンアジュバントの細胞内および細胞間シグナルの分子基盤とその応用
- ②新規ワクチン技術、アジュバントの開発



難病治療のキーとなる難病資源の収集と分配を着実に進める

難病研究資源バンク事業の開始



1. (1)④研究所内の各部門間での連携

評価の視点 所内各部門間の連携を促進するための手段を講じ、有効に機能しているか。

所内における研究情報の交換・共有の促進

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」(19年度から実施)
大阪本所に加え、薬用植物資源研究センター及び豊長類医科学研究センターの職員自らの研究内容を発表。

【実施日時】平成22年12月17日
【実施場所】大阪府内
【発表者数】18名
【参加者数】209名
(基盤研職員、事務職員を含む。)

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」(例年実施)

各研究プロジェクト等における22年度の研究成果・業務実績についてリーダーが説明。

【実施回数】8回
【実施場所】大阪本所内
傍聴者は随時参加可能。

情報チャネルの拡充による
情報交換・共有の強化

「テレビ会議システム」(20年度から導入)
大阪本所と各センター間で使用、所内委員会等に活用



1. (1)④研究所内の各部門間での連携

医薬基盤研究所の設立の成果としての所内共同研究

評価の視点 所内各部門間の連携を促進するための手段を講じ、それが有効に機能しているか。

所内横断的技術共同研究の推進

基盤的研究部門と生物資源研究部門との間で相互の知識、技術、資源を活かした所内共同研究を実施

これまで

平成19年度 2件 平成20年度 5件 平成21年度 7件

平成22年度

- 例) データベース統合化研究(バイオインフォマティクスプロジェクト&難病資源研究室&政策・倫理研究室)
- 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析(幹細胞制御プロジェクト&バイオインフォマティクスプロジェクト&難病資源研究室)
- 肝障害に関する研究(代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト&プロテオームリサーチプロジェクト&疾患モデル小動物研究室&薬用植物資源研究センター)
- 小脳変性に関する研究(バイオインフォマティクスプロジェクト&代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト&培養資源研究室&疾患モデル小動物研究室)
- 腎疾患モデルマウス系球体の形態観察に関する研究(疾患モデル小動物研究室&共用機器実験室)
- アジュバントデータベースの構築(アジュバント開発プロジェクト&トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト&バイオインフォマティクスプロジェクト&豊長類医科学研究センター)
- 自然免疫関連分子の構造解析(アジュバント開発プロジェクト&共用機器実験室)
- インフルエンザワクチンアジュバントの開発(感染制御プロジェクト&アジュバント開発プロジェクト&豊長類医科学研究センター)
- SOCS分子を利用した新規免疫療法に関する研究(免疫シグナルプロジェクト&豊長類医科学研究センター)

22年度は
大幅増の
17件

所内連携の更なる進展

1. 戦略的な事業の展開
 (2) 研究成果の普及及びその促進

① 研究成果の公表

- ・トキシコゲノミクスデータベースの公開の開始
- ・「Target Mine」の開発・公開
- ・「サイエンス」誌への掲載

② 講演会、シンポジウム、一般公開の開催等

③ 論文投稿・学会、シンポジウム等での研究発表

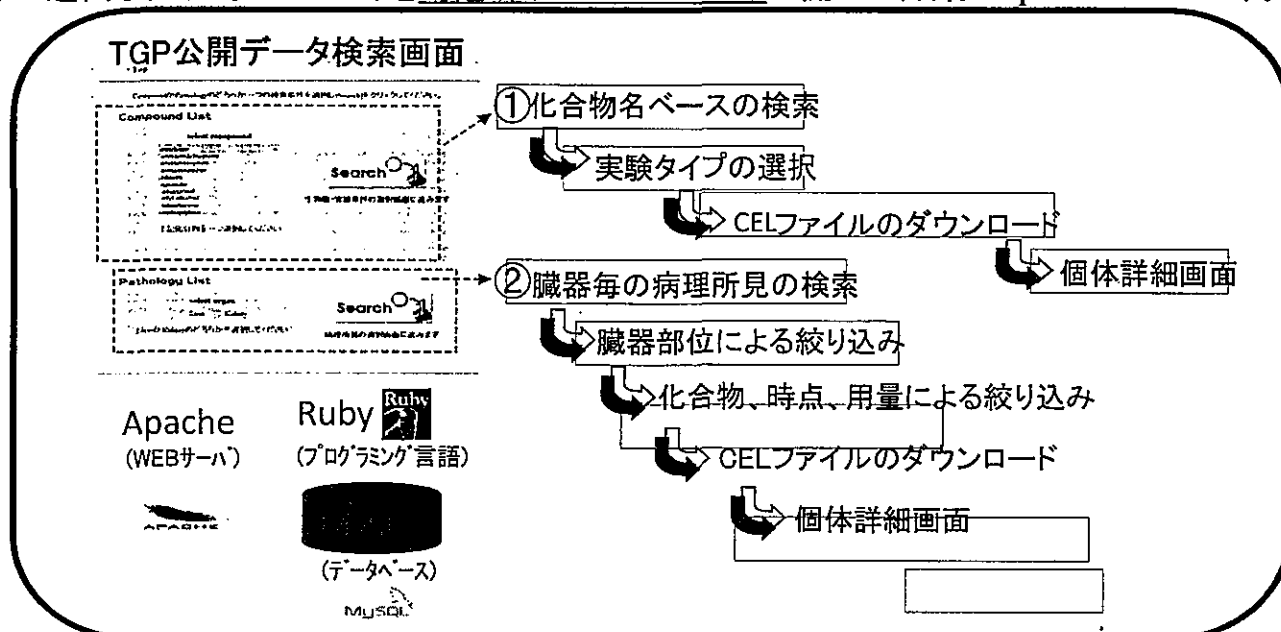
1. (2)① 研究成果の公表(トキシコゲノミクスデータベースの公開の開始)

評価の
視点

研究所の研究成果等がホームページ等により迅速・適切に公表されているか。

トキシコゲノミクスデータの公開

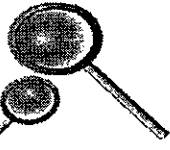
研究成果を広く社会に還元し、製薬企業・バイオベンチャー等の創業研究を支援するため、トキシコゲノミクスプロジェクト(第8回産学官連携功労者表彰(日本学術会議会長賞)受賞(受賞日(平成22年5月26日))で取得した131化合物に係るデータ(ラットあるいは肝細胞に曝露した際の遺伝子発現等のデータ)を基盤研ホームページより公開した(名称:Open TG-GATEs)。



1. (2)①研究成果の公表(「Target Mine」の開発・公開)

評価の
視点

研究所の研究成果等がホームページ等により迅速・適切に公表されているか。



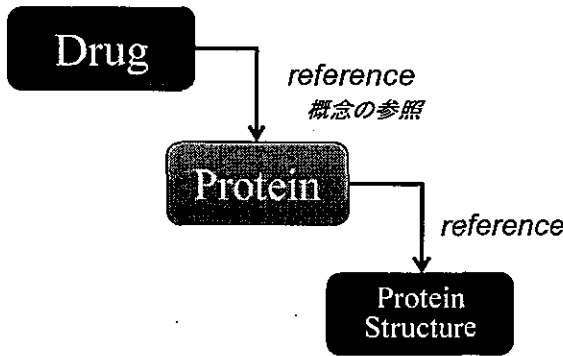
http://targetmine.nibio.go.jp

TargetMine

創薬ターゲットの絞り込みを支援する
統合データウェアハウス

検索例

指定した一群の医薬品の
作用標的であるタンパク質の
立体構造を全て取得する



データベース言語SQLを使わずに、下記
画面から複雑な検索が可能

TargetMine > QueryBuilder > Query builder

Query Overview

Click on a class name below to view its fields

Drug

- LOOKUP Anakinra
- drugBankId
- genericName

targetProteins DrugProteinInteraction collection

protein Protein

- name
- primaryAccession

structureRelatedRegion ProteinStructureRegion collection

pdbRegion PDBRegion

chain ProteinChain

structure ProteinStructure

- experimentType
- pdbid
- resolution

14

1. (2)①研究成果の公表(「サイエンス」誌への掲載)

医薬基盤研究所の活動が、
米国科学雑誌「サイエンス」に掲載されました。(平成23年2月)

OSAKA IN FOCUS: Excellence in Research

OSAKA IN FOCUS

Heritage For The Future

Science
MAAS

Critical Bridge For Drug Development

OSAKA IN FOCUS: Excellence in Research

The page that our research will enable us to publish in both time and cost of drug development...

OSAKA IN FOCUS: Excellence in Research

OSAKA IN FOCUS: Excellence in Research

15

1. (2)②講演会、シンポジウム、一般公開の開催等
一般公開・講演会の開催等

評価の視点 講演会、一般公開等を実施し、参加者の満足度に関するアンケート調査を実施しているか。
アンケートの結果、9割以上の満足度を獲得

○大阪本所一般公開

地域密着型イベントとしての定着

主な参加型企画

来場者数の経緯

- ・平成18年度 697名
- ・平成19年度 917名
- ・平成20年度 694名
- ・平成21年度 659名
- ・平成22年度 958名

毎年600名以上が来場
過去最多!

彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者

- ・平成18年度 83%
- ・平成19年度 67%
- ・平成20年度 78%
- ・平成21年度 72%
- ・平成22年度 62%

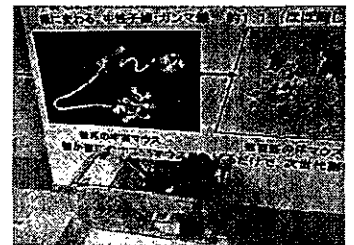
6~8割が、彩都周辺地域居住

(アンケート結果より)

彩都地区のイベントとして定着



液体窒素でいろんなものを凍らせよう



かわいい基盤研マウスが最先端光医療研究のお役に立っています

約3,000人が参加した地域一体型イベント「彩都サンデーサイエンス」に基盤研究所も参加し、人気の高い参加型企画を実施した。

○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

→117名が来場(21年度:126名)

○種子島薬用植物資源研究センター一般公開

→50名が来場(21年度:123名)

○各種学術フォーラムの開催

→6件開催し、のべ1,256名が来場(21年度:4件、701名)

○施設見学・視察等の受入

→545名が来場(21年度:618名)

(各国政府、自治体、大学、企業など各方面からの視察・見学を積極的に受け入れ、当研究所の事業のPRに努めた。)

1. (2)③論文投稿・学会、シンポジウム等での研究発表

評価の視点 科学ジャーナル等に掲載された論文の数、質が高い水準にあり、国内・海外において国際会議、シンポジウム等の発表を行っているか。また、特許権の積極的な出願・取得などの取り組みが講じられ、着実に進展しているか。

論文投稿、学会・シンポジウム等での発表、特許出願

論文発表

中期計画→毎年度査読付論文100報

22年度 査読付論文掲載数※

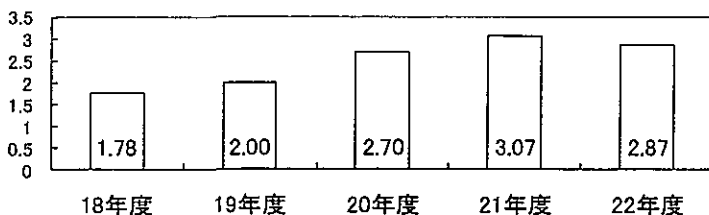
135報(21年度:138報)

※印刷中・投稿中の論文は含まない。

うち、インパクトファクター2以上の論文:86報

(参考)査読無し論文(総説等)掲載数57報(20年度:54報)

【参考】研究員(常勤)一人当たり
査読付論文掲載数



学会発表

中期計画→研究発表等を国内・海外で積極的に実施

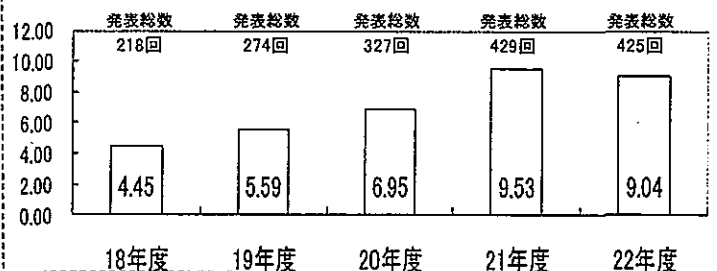
22年度 学会・シンポジウム等発表数※

・国際学会 125回

・国内学会 300回 合計:425回

※実際に学会等の場で発表した件数。連名での発表実績は含まない。

【参考】研究員(常勤)一人当たり
学会等発表数



特許出願

中期計画→30件(5年間の累計)

・特許出願:16件 →17年度からの累計:50件

第2期スタート時も高い水準を確保

1. (2)③論文投稿・学会、シンポジウム等での研究発表

評価の
視点

特許権の積極的な出願・取得などの取り組みが講じられ、着実に進展しているか。

特許権の実用化の推進

○ハトムギ新品種「北のはと」

平成19年3月15日 品種登録(No.15003)

平成20年 国産生薬(株)が利用権を有償で取得して商業生産を開始(約 8 ha)

平成22年度の生産・試験栽培

・生産栽培(10.2ha, 24t)

(士別市3.2ha, 東川町0.3ha, 八雲町6.3ha, 壮瞥町0.3ha, 豊浦町0.15ha)

・試験栽培(0.3ha)(滝川市、洞爺湖町)(種子島研究部)



アルビオン化粧品
「北のはと」エキス配合
スキンコデショナー
平成23年4月18日発売

18

1. 戦略的な事業の展開

(3) 外部との交流と共同研究の推進①

自己評定 S

① 民間企業等との共同研究等の推進

- ・産学官連携によるウラルカンゾウ水耕栽培システムの確立(薬用植物資源研究センター)
- ・「甘草(カンゾウ)の人工水耕栽培システム」の開発
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(13社)
- ・疾患関連創薬バイオマーカー探索研究(4社)
- ・ワクチン開発(アジュバント)共同研究(3社)
- ・次世代アジュバント研究会(20社)(平成22年度新規開始)
- ・創薬等モデル動物研究プロジェクト(3社)(平成22年度新規開始)

② 霊長類センター、NMR施設等の外部利用の推進

- ・霊長類センター:33件、外部利用収入なし
- ・NMR施設:37件、利用日数35日10時間、6,395千円の外部利用収入
- ・透過型電子顕微鏡:280検体、4,560千円の外部利用収入

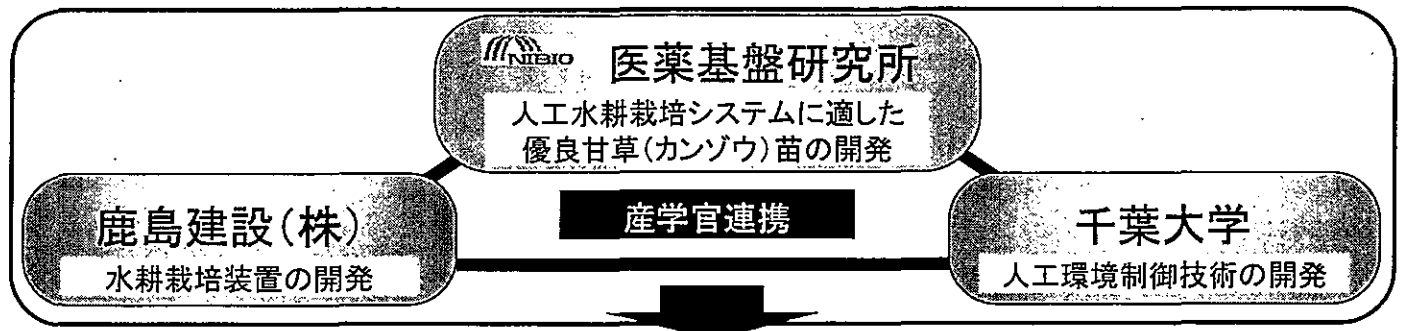
19

1. (3)①民間企業等との共同研究等の推進(平成22年度新規開始)

評価の
視点

大学、民間企業等との共同研究、受託研究等について積極的に進め、他機関との研究交流について進捗しているか。

「甘草(カンゾウ)の人工水耕栽培システム」の開発



鹿島建設(株)、千葉大学と連携し「甘草の人工水耕栽培システム」の開発に成功!



○技術への貢献

平成22年に世界で初めて甘草(カンゾウ)の人工水耕栽培システムの開発に成功し、日本薬局方の規格を満たす良質な甘草を安定的に供給できる基盤を開拓した。

○市場への貢献

漢方製剤(市場:約1,125億円)の約7割に使用される甘草(カンゾウ)が、人工水耕栽培システムで商業レベルの大量生産により供給できる途を開拓した。

○社会(地域を含む)への貢献

中国からの輸入に依存し、第2のレアアースと言われる甘草(カンゾウ)の人工水耕栽培システムの開発により、貴重な遺伝資源の国内確保・供給に貢献。また、残留農薬のない均一な品質の甘草(カンゾウ)を安定供給できることから、国民の健康の維持・増進に重要な役割を担っている漢方製剤の安定供給に貢献できる。



20

1. (3)①民間企業等との共同研究等の推進(平成22年度新規開始)

評価の
視点

大学、民間企業等との共同研究、受託研究等について積極的に進め、他機関との研究交流について進捗しているか。

「次世代アジュバント研究会」の設立による産学官連携の推進

■設立:平成22年10月

■趣旨:アジュバント研究促進のための産学官共同研究のプラットフォーム組織

■研究会メンバー

- ◎山西 弘一((独)医薬基盤研究所 理事長兼研究所長):会長
- ◎審良 静男(大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長)
- ◎中西 憲司(兵庫医科大学 学長)
- ◎清野 宏(東京大学医科学研究所 教授)
- ◎瀬谷 司(北海道大学大学院医学研究科 教授)
- ◎石井 健((独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクトリーダー)
- ...以上が研究会幹事...

[その他の研究会メンバー]

以下の企業の研究者

《製薬企業》

- | | | |
|---------------|------------------|---------------|
| ◎アステラス製薬(株) | ◎大塚製薬(株) | ◎塩野義製薬(株) |
| ◎ゼリア新薬工業(株) | ◎第一三共(株) | ◎大日本住友製薬(株) |
| ◎武田薬品工業(株) | ◎田辺三菱製薬(株) | ◎中外製薬(株) |
| ◎MSD(株) | ◎グラクソ・スミスクライン(株) | ◎サノフィアスツール(株) |
| ◎バルテイスファーマ(株) | ◎ファイザー(株) | |

《ワクチンメーカー》

- ◎(財)化学及血清療法研究所
- ◎(学)北里研究所
- ◎(財)阪大微生物病研究会

《バイオベンチャー》

- ◎(株)MBR
- ◎ジーンデザイン(株)
- ◎セルメディシン(株)

全国の主要産学官の研究組織が参画してアジュバントの研究開発を討議する研究会を推進中!!

アジュバントは、安全性確保と7クエンの効果に大きな可能性

21

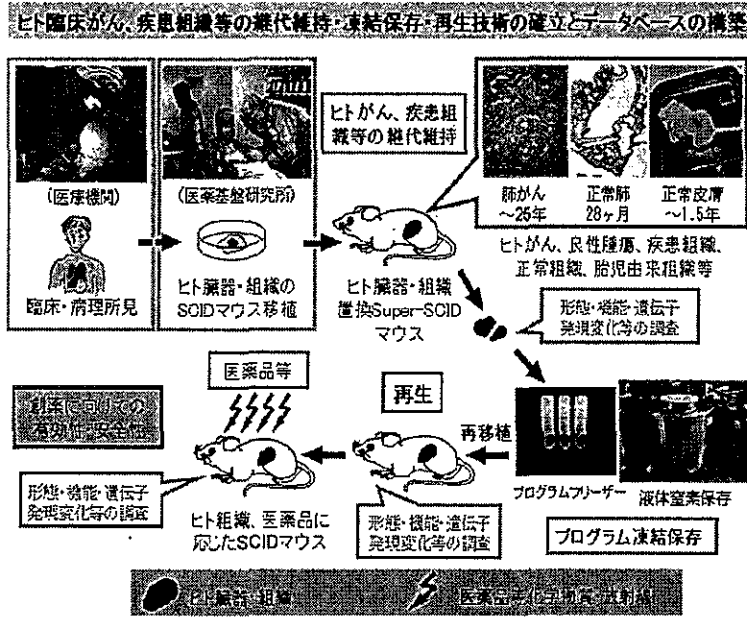
1. (3)①民間企業等との共同研究等の推進(平成22年度新規開始)

創薬等モデル動物研究プロジェクト
基盤研第二期計画(平成22-26年度)

3本柱: SCID, 次世代、疾患モデルマウス

SCID: 創薬、難病、粒子線治療(厚労、文科省科研費、共同研究費)
次世代: 国連科学委、宇宙利用科学(文部科研費、奨学助成金)
疾患モデル: 自然発症疾患モデル、宇宙医学・創薬(奨学助成金)

1. ヒト臓器組織継代維持・保存(SCIDプロジェクト)



2. 安全性評価(次世代プロジェクト)

「高感度安全性in vivo評価・解析系マウス」次世代影響(遺伝障害、癌、発生異常等同時対応) (継代的影響)

NIEHS, FDA, EPA 等で医薬品、食品添加物、嗜好品、環境因子等の新しい影響評価系として研究・調査が沸騰している。

発生異常

親、子供への作用

Osaka Report
Nomura Finding
(Nature, 1974, 75, 82, 90)

がん

論文成果: Mutat.Res.,2008

遺伝的影響検出系
マイクロサテライト (梁 治子)

文科省科研費(基礎研究A:放射線):1986~2010
10~100分の1の量の化学物質、放射線量で検出可能
*生気細胞突然変異と同時検出
*あらゆる化学物質に対応できる(偽陰性がない)

3. 疾患モデルマウス研究プロジェクト

「自然発症疾患モデルマウス(難治性疾患、発がんモデル等)」

1977年欧米より導入。30年以上にわたるマウスの長期飼育観察病理記録を有する。

がん:

- 約100系統、2万匹の腫瘍別がん自然発症、誘発モデル系統別発生率の累計(1977年以降存在しない)
- 発生腫瘍8千例の凍結保存
- マウス可移植腫瘍33系統200種

生活習慣病マウス: ヒトに最も普遍的な疾患

多因子性疾患は人類の70%以上がリスク対象(国連科学委員会);自然発症モデルマウスの採集

例: 変形性膝関節症マウス

1年で100%、雌雄比、病態はヒトに類似

行動行動異常:

- 切れるマウス
- パニックになりやすい
- 平行異常マウス

単一の新しい劣性遺伝子を同定

例: アカラシア

基礎研にしかないマウスが中心
補助金が得られにくい分野:民間財助成金

論文成果: Space Util.Res.,2011

1. 戦略的な事業の展開
(3)外部との交流と共同研究の推進②

評価の視点 大学、民間企業等との共同研究、受託研究等の件数や規模はどの程度か。

③東北地方太平洋沖地震による被害(筑波地区)と社会的な貢献

④産業界等の健全な協力体制の構築

・公正性・中立性の観点からの所内審査体制の下、下表のとおり実施

区分	件数	金額(千円)
共同研究	28	333,282
受託研究	13	184,874
奨励寄附金	5	19,000

1. (3)③東北地方太平洋沖地震による被害(筑波地区)と社会的な貢献

評価の
視点

大学、民間企業等との共同研究、受託研究等の件数や規模はどの程度か。

○生物資源の「保護預かり」を「無料」で実施

(細胞、ヒトDNA・血清等、マウス冷凍胚・精子)

○対象:この度の東北地方太平洋沖地震で被害を受けられた大学・公的研究機関及び民間企業の研究者

○サービス内容:自動供給の機能を持った液体窒素細胞保存容器等において、安全に細胞、ヒト由来DNA・血清等、及びマウス凍結胚・精子の保護預かりを行う。

○保護預かり費用:無料。但し、細胞、ヒト由来DNA・血清等、及びマウス胚・精子の送料・返却料は依頼主の負担とする。

○無料期間:平成23年3月17日から平成24年3月31日まで

※輸送手段、数量等に関しては個別に相談



○基礎研究推進事業における、研究の継続に係る支援

○対象:この度の東北地方太平洋沖地震で深刻な被害が出た研究機関

○支援の内容:委託研究費の繰越の取扱の特例措置に関する事務連絡を3月17日に緊急発出し、東北大学を含め東日本地域の研究機関において合計11件の委託研究費の繰越しを承認する等

被災施設であると同時に、今回の震災について社会的な貢献を果たす。

24

1. (3)③東北地方太平洋沖地震による被害(筑波地区)と社会的な貢献

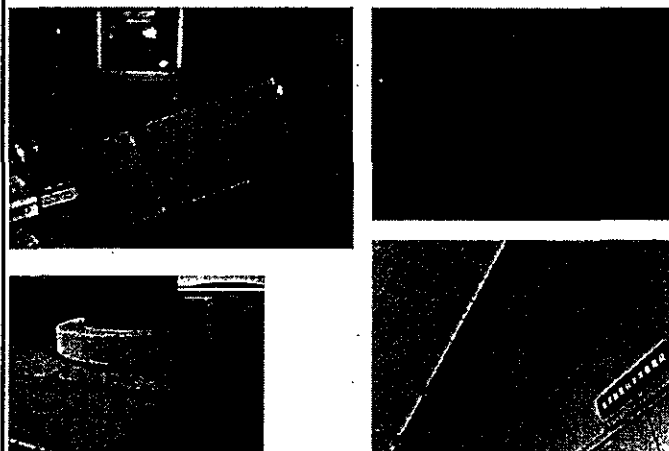
○東北地方太平洋沖地震により、医薬基盤研究所自身も筑波(薬用植物資源研究センター、霊長類医科学研究センター)では大きな被害。

薬用植物資源研究センター
の被害状況



研究機器・試料・標本等が
散乱・破損
(平成23年3月14日撮影)

霊長類医科学研究センター
の被害状況



研究機器の倒壊、壁の亀裂、柱のずれ、天井崩落
(平成23年3月14日撮影)

25

1. 戦略的な事業の展開
 (4) 研究基盤・研究環境の整備と研究者の育成

評価の
視点

最先端の研究開発に必要な環境整備、連携大学院の取り組みは進捗しているか。

① 3重点分野に絞り込んだ研究の推進に係る環境の整備として、以下のとおり再編

・次世代ワクチン基盤研究

感染制御、アジュバント開発、免疫応答制御の各プロジェクトで構成

・毒性等評価系構築に向けた幹細胞基盤研究

幹細胞制御、トキシコゲノミクス・インフォマティクスの各プロジェクトで構成

・難治性疾患治療等基盤研究

免疫シグナル、バイオ創薬、バイオインフォマティクス、代謝疾患関連タンパク探索、プロテオームリサーチの各プロジェクトで構成

② 連携大学院の推進

・平成22年度は大阪大学大学院歯学研究科1講座を新設(合計7講座)

1. (4)① 3重点分野に絞り込んだ研究の推進に係る環境の整備

重点3分野

国の政策課題に特化した研究分野を推進

① 次世代ワクチンの研究開発

感染症の抑圧には新規のワクチン開発が必要不可欠であり、早急に対処できる次世代ワクチン及びその免疫反応増強剤(アジュバント)の開発並びにそれらの投与法の研究開発を行う。

② 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

創薬等に関する研究の加速化を目指し、ES細胞やiPS細胞をはじめとする各種幹細胞の分化誘導系等を利用し、医薬品等の毒性等の評価系の構築に向けた基盤的研究を行う。

③ 難病治療等に関する基盤的研究

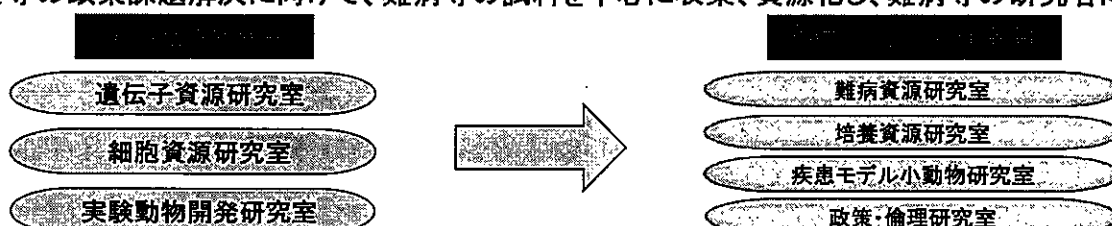
的確な診断法や有効な治療法等が必要とされている難病等について、分子病態の解明、画期的な診断や治療に資する医薬品等の開発及び関連する基盤的技術の研究開発を行う。

組織の再編

難病等研究分野の重点化

難病研究資源バンクの立ち上げ

難病治療等の政策課題解決に向けて、難病等の試料を中心に収集、資源化し、難病等の研究者に分譲等を行う。



2. 適切な事業運営に向けた取り組み
 (1)コンプライアンス、倫理の保持等
 (2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

自己評価 A

評価の
視点

研究不正や研究費の不正使用の防止策について、関係規程に基いた運用を適切に実施し、コンプライアンス、倫理の保持等に向けた取組みを行っているか。また、人事評価制度の活用により、職員の無駄削減等への取組が図られているか。

(1)コンプライアンス、倫理の保持等

①研究活動の不正行為(論文の捏造、改ざん等)への対応及び公的研究費の不正使用等の防止

「研究活動の不正行為への対応に関する指針について」(厚生労働省)

「研究機関における公的研究費の管理監査のガイドライン」(文部科学省)に基づく

- ・(研究機関としての取組)内部統制の整備(調査委員会の設置、調査結果の公表等)等
- ・(資金配分機関としての取組み)平成22年度委託契約書に、不正使用の疑いがある場合の調査、委託費の支給停止、契約解除を規定等

②コンプライアンス等の遵守

(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

28

2. (1)コンプライアンス、倫理の保持等、(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

(1)コンプライアンス、倫理の保持等

①コンプライアンス・マニュアル

- 職員が遵守すべきコンプライアンスの管理手順及び行動原則をまとめたマニュアル
- ・倫理規程、セクハラ・パワハラの禁止、個人情報保護、情報セキュリティ、利益相反、研究不正行為・研究費不正行為の禁止等

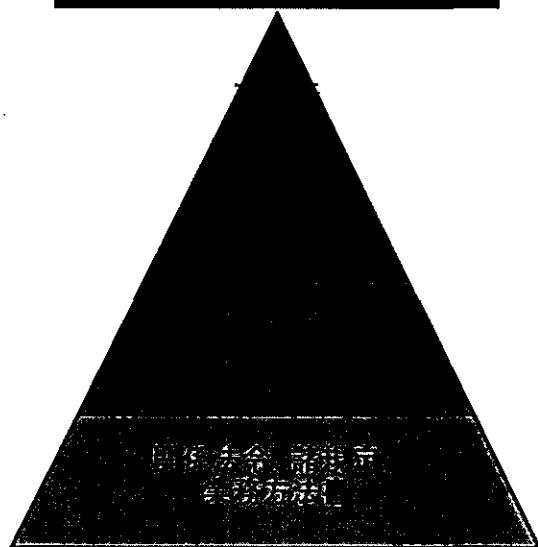
②役職員行動規範

- 業務遂行にあたり遵守すべき事項
- ・全体的事項:社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
- ・その他:倫理規程、兼業規程の遵守、情報管理、利益相反行為の禁止、株式取引等

③研究者行動規範

- 研究者が研究業務を遂行する上で求められる事項
- ・実験データの収集、利用及び管理、個人情報の保護
- ・研究成果の発表、研究費の申請、研究費の取扱等

○幹部会、リーダー連絡会を踏まえたマニュアル等の制定により、所内での徹底を図る
 ○日頃からの顔の見える関係によるガバナンスの確保



(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

無駄な支出の削減の目標を部門毎に設定し、職員の具体的取組を人事評価、計画的な削減及び業務効率化を組織的に行う体制を整備。

29

2. 適切な事業運営に向けた取り組み
 (3) 外部有識者による評価の実施・反映
 (4) 情報公開の促進

自己評定 A

評価の
視点

幅広い分野の学識経験者との意見交換の場としての審議機関が設置・運営され、業務内容や運営体制への提言や改策が業務の効率化、公正性、透明性の確保に役立てられているか。また、監査結果、財務状況等の公表が必要な事項について公表をしているか。

(3) 外部有識者による評価の実施・反映

- ① 運営評議会を開催し、平成21年度の業務実績及び決算、平成22年度計画について御議論・ご了承いただくとともに、運営費交付金が減額される中で実績を上げている等の御意見をいただいた。
- ② 基盤的研究分科会及び生物資源研究分科会を開催し、評価結果をHPで公表した。また、相対的に評価の高いプロジェクトに対して研究資金の追加を行った。

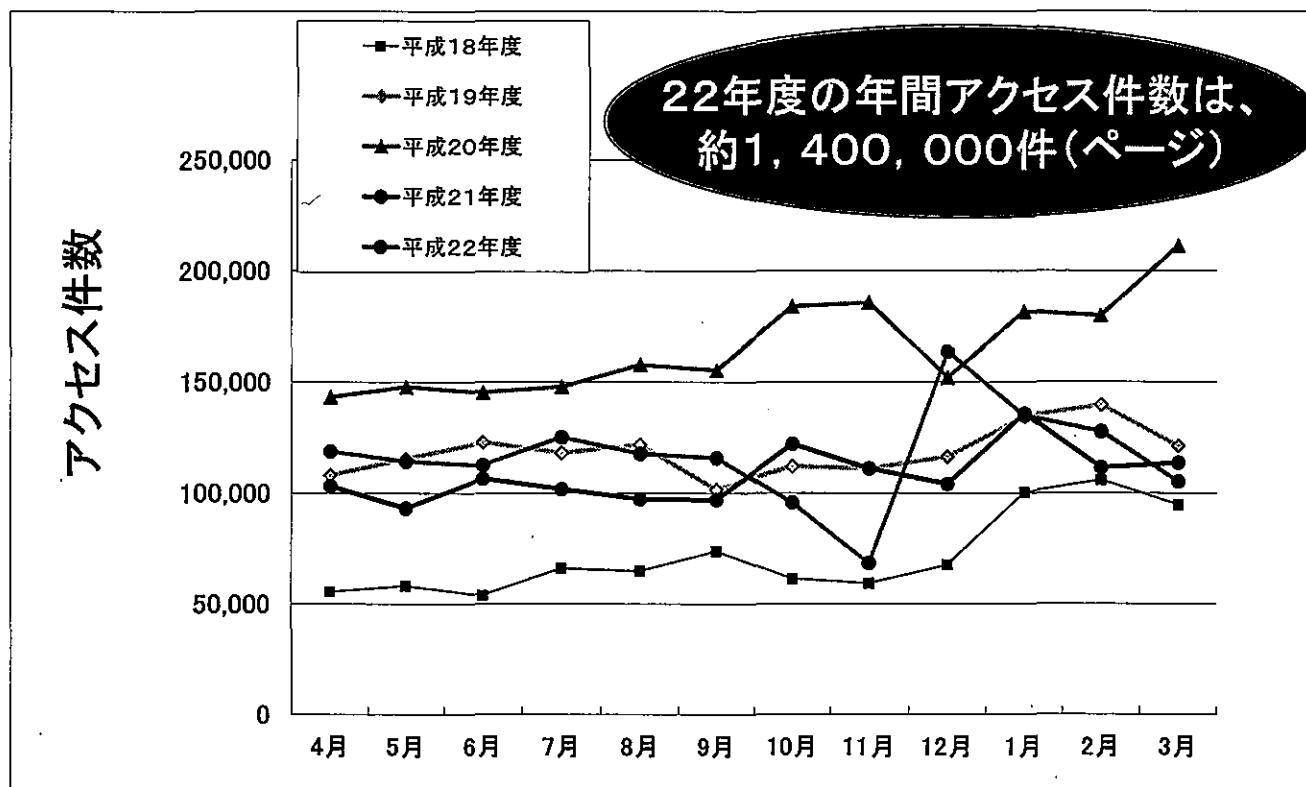
(4) 情報公開の促進

- ① ホームページのアクセス数
約140万ページ(平成21年度約130万ページ)
- ② (研究機関としての取り組み) 研究費不正の防止に関する規定に基づく研究費の内部監査の実施及び結果のHPへの掲載
- ③ (資金配分機関としての取り組み) 72か所の委託研究先の現地調査等
- ④ 旅費の執行事務等の会計事務に関する内部監査の実施及び結果の公表
- ⑤ 監査法人による外部監査の適正な実施

30

2. (4)①ホームページのアクセス数

ホームページアクセス件数の推移



31

国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項 (個別的事項) 1

1. 基盤的技術研究

- (1) 次世代ワクチンの研究開発
 - ・感染制御プロジェクト
 - ・免疫応答制御プロジェクト
 - ・アジュバント開発プロジェクト
- (2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究
 - ・幹細胞制御プロジェクト
 - ・培養資源研究室
 - ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
- (3) 難病治療等に関する基盤的研究
 - ・プロテオームリサーチプロジェクト
 - ・代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト
 - ・バイオインフォマティクスプロジェクト
 - ・バイオ創薬プロジェクト
 - ・免疫シグナルプロジェクト

2. 生物資源研究

- (1) 難病・疾患資源研究
 - ・難病資源研究室
 - ・培養資源研究室
 - ・疾患モデル小動物研究室
 - ・政策・倫理研究室
- (2) 薬用植物
 - ・薬用植物資源研究センター
- (3) 霊長類
 - ・霊長類医科学研究センター

感染制御プロジェクト、免疫応答制御プロジェクト、アジュバント開発プロジェクト

1. 基盤的技術研究 (1) 次世代ワクチンの研究開発		自己評価 A
評価の視点	創薬の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で研究を行い、獨創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。新興・再興感染症に対処できる次世代ワクチン及びその免疫反応増強剤(アジュバント)の開発並びにそれらの投与法の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。	
(ア) 次世代ワクチンおよびその投与法の研究		
① 次世代ワクチン及びその投与法の研究		
・北大・喜田教授らが公開した全144種類のA型インフルエンザライブラリーを用いて、次世代インフルエンザワクチン用の種ウイルスを作成、保存する全く新しい発想に係る方法論の確立を目指す。H1-H15型の合計16株のウイルス株をライブラリーから取り出し、培養細胞に馴化させることにより、十分な増殖能を得られるかについて検討した結果、すべての供試株について、18回培養細胞に継代させることにより十分な増殖能を得るウイルスに変化し、ワクチン用の種ウイルスとなり得ることを示唆した。		
② 多価ワクチンの開発		
・水痘ワクチンゲノムにムンプスウイルスHN遺伝子に加え変異F発現水痘ウイルス遺伝子を導入したウイルスを作製し、モルモットに免疫することによって水痘およびムンプスウイルスに対するワクチン効果を確認した。遺伝子変異導入によってもFタンパクの免疫原性に変化がなかったことから、HNおよび変異F発現水痘ウイルスは効果的な免疫誘導ができる組換えワクチンとして期待できることが明らかとなった。		
(イ) 自然免疫・獲得免疫機構を利用した免疫増強剤(アジュバント)の開発		
① 免疫増強剤(アジュバント)の開発		
・経鼻免疫時にB-1細胞から分泌される抗体は自然抗体ではなく、T細胞依存性に産生される抗原特異的抗体であることが示唆され、経鼻免疫アジュバントに必要な作用としてB-1細胞とT細胞の活性化が重要であることが示された。		
・インフルエンザワクチンの免疫学的メカニズムを世界で初めて証明し、スプリットHAワクチンは感染歴がない場合はアジュバント成分がなく免疫原性が低い。一方で全粒子ワクチンはウイルスゲノムRNAが自然免疫受容体TLR7のリガンドとして作用し、アジュバント効果を発揮するため免疫原性が増強された。この効果は形質細胞用樹状細胞(pDC)という特殊な細胞によって制御され、その重要な液性因子としてI型インターフェロンが同定できた。		
② アジュバントの機能評価		
・国内の複数のワクチンメーカーとのユニークな共同研究を行い、B-1細胞を活性化するアジュバントのスクリーニング系を検討しマウス腹腔の精製B-1細胞をIL-5存在下に培養するとIgM抗体の産生が認められ、経鼻ワクチンアジュバントであるpoly(I:C)を加えると産生量が増加した。この系に別の経鼻ワクチンアジュバントであるキトサンを加えてもIgM産生量の増加は起こらないことからpoly(I:C)は直接、キトサンは間接的にB-1細胞に作用することが考えられた。		
・この系を用いてワクチンメーカー提供のアジュバント候補物質13種について評価を行い、うち3種にIgM産生増強効果を見出した。		

次世代ワクチンの研究開発

新興・再興感染症への対応は、国家的に喫緊の課題であり、新規ワクチンを国民に迅速に供給することが感染症制圧に必須である。産学官連携により、早急に対処できる次世代ワクチン並びに免疫反応増強剤(アジュバント)を含むワクチン投与方法の研究開発を行う。

次世代ワクチンの開発につながる基盤研究

次世代ワクチン及び投与方法の研究

- ◆ 新型インフルエンザに対応するワクチン開発
あらゆる型の新型インフルエンザウイルス感染症の出現に早急に対処できるワクチンシードの構築及び新規予防法の開発
- ◆ 新世代多価ワクチン開発
ヘルペスウイルスをベースとした、複数のウイルスに対するワクチン効果を持つ多価ワクチンの開発研究

【H22年度の目標】

- ◆ 複数ウイルス株によるウイルス増殖条件の設定
- ◆ 外来遺伝子を挿入した組換え水痘ウイルスのワクチンとしての有効性の解析
- ◆ 新型ウイルスに対応できる投与方法の開発研究

免疫増強剤(アジュバント)の開発

- ◆ 新規アジュバント開発
ウイルス感染に伴う免疫反応機構の解析による、新規アジュバント開発のための基盤研究
- ◆ アジュバントの機能・安全性評価システムの開発
アジュバント投与によるアレルギーや自己免疫などの副作用に対する安全性の評価研究

【H22年度の目標】

- ◆ 鼻粘膜免疫におけるB-1細胞の役割の解析とアジュバント評価系の開発
- ◆ 種々のタイプのインフルエンザワクチンの免疫学的機構とアジュバント効果の解析

次世代ワクチンの早期実用化

効果・安全性の高いワクチンの開発

予測できない新型インフルエンザの流行に即応できるワクチンの開発

テーマ(1)

ウイルスの変異に対応できるワクチン開発

新型発生時に原因ウイルス株に近い保存株を培養増殖させ迅速にワクチン作製

北大・喜田宏博士らが整備した144種類のインフルエンザAウイルスライブラリを用いてワクチン用の種ウイルスを作製・保存する

培養細胞による高い増殖能を有するウイルス株の作製を検討する

【ワクチン用の種ウイルスの作製目標】

- ① 培養細胞で高い増殖能(10^8 pfu/ml以上)を示すこと
- ② ウイルスライブラリー株14株について培養細胞で高い増殖能を示すこと
- ③ ウイルスを継代培養し続けて高い増殖能を示すウイルス株に馴化させること

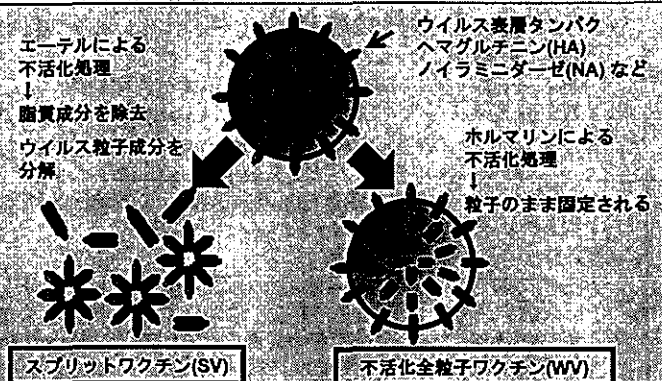
接種しやすいワクチン開発

テーマ(2)

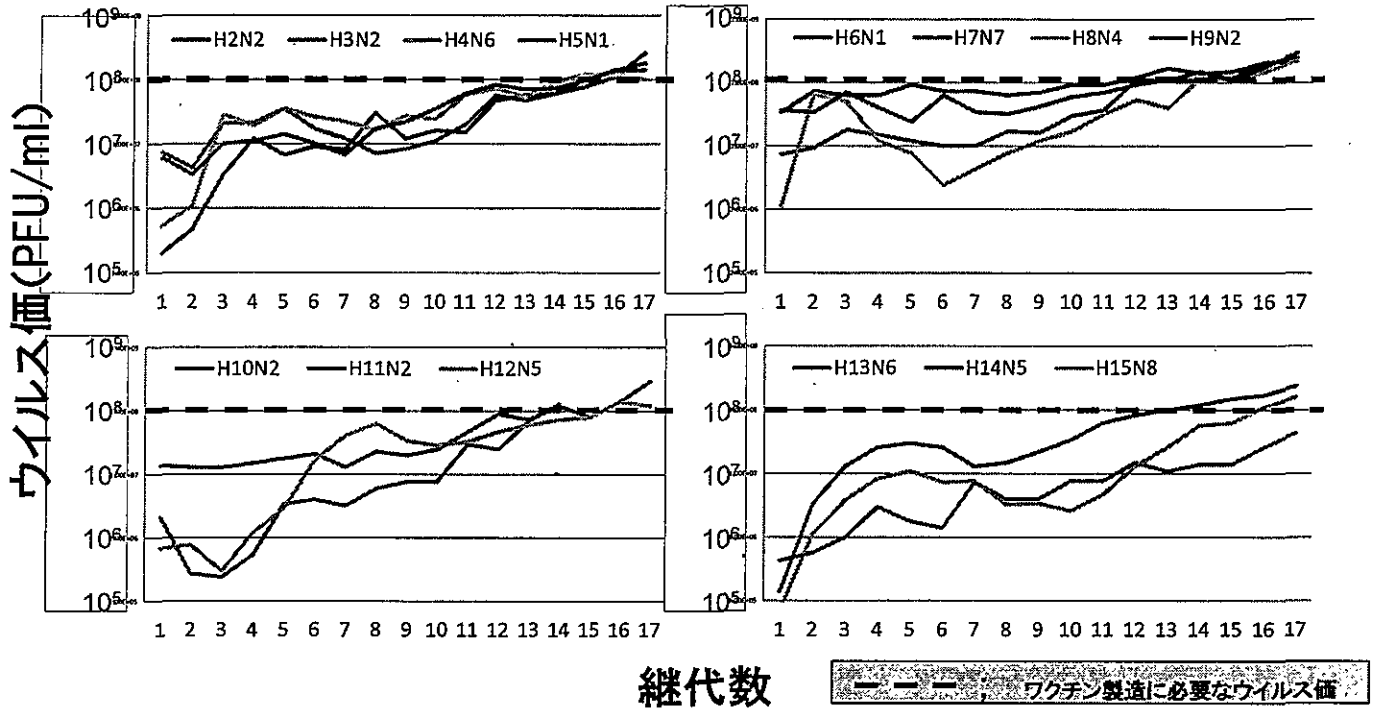
ワクチンの経鼻接種法を用いて交叉防御効果によりウイルス感染を予防

スプリットワクチンの経鼻接種では粘膜アジュバントとの併用で防御効果を示すが、臨床で使用できる粘膜アジュバントは認められていない

アジュバントが不要な不活化全粒子ワクチンの経鼻接種法を検討する



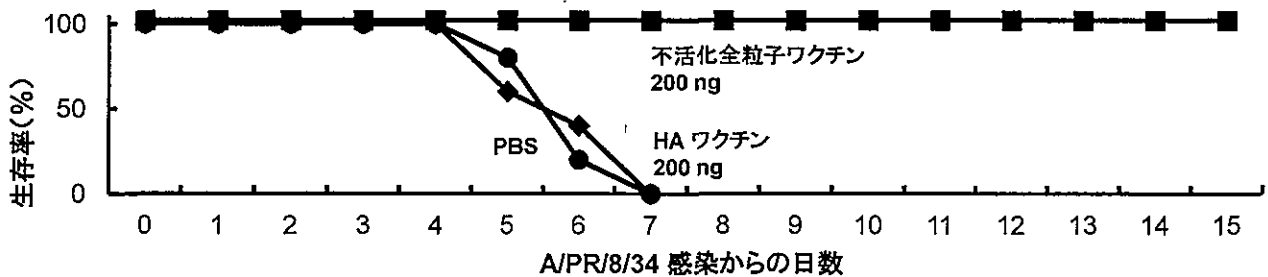
培養細胞による高い増殖能を示すウイルス株の作成



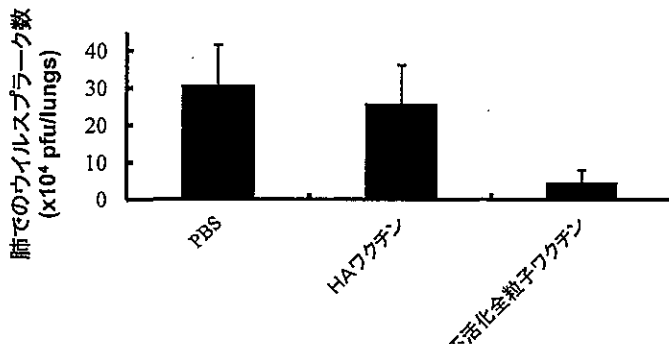
インフルエンザライブラリーを用いた培養細胞による
ワクチン用種ウイルスの作製が可能である

不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

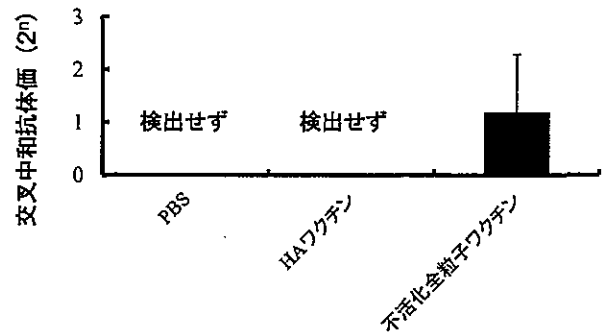
A/Solomon/3/2006株由来ワクチン経鼻接種 — A/PR/8/34株致死量感染



感染後の肺でのウイルス増殖能の抑制

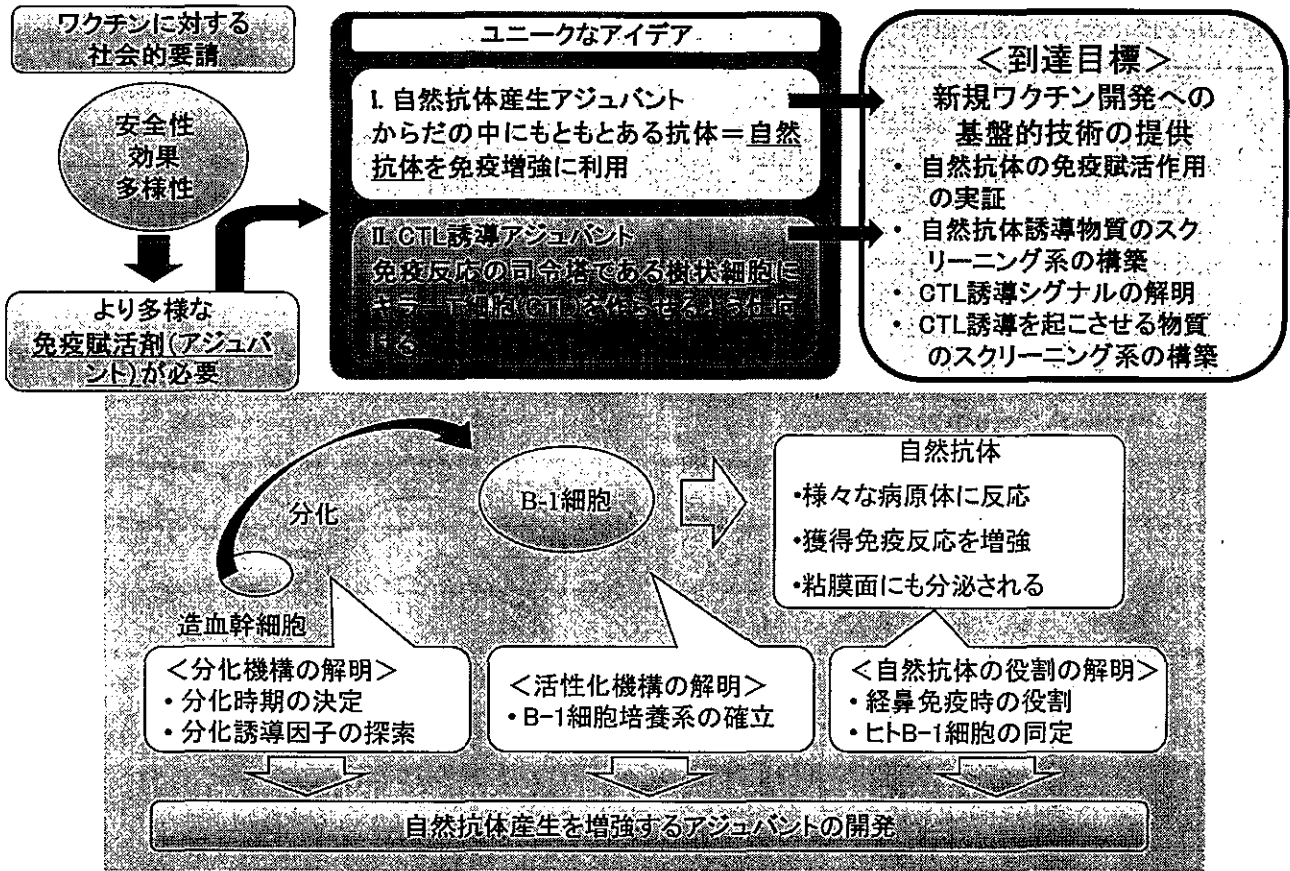


肺洗浄液中の交叉中和抗体価



不活化全粒子ワクチンの経鼻接種により抗ウイルス交叉防御効果を示す。
その防御効果は、交叉性の中和抗体価と相関する

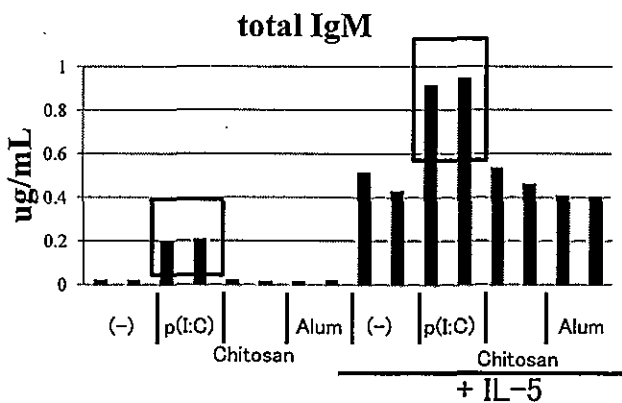
自然抗体アジュバントに関する研究の概要



38

アジュバント評価系の構築と候補物質の評価

Poly(I:C) はB-1細胞に直接作用し、IgM産生を誘導する

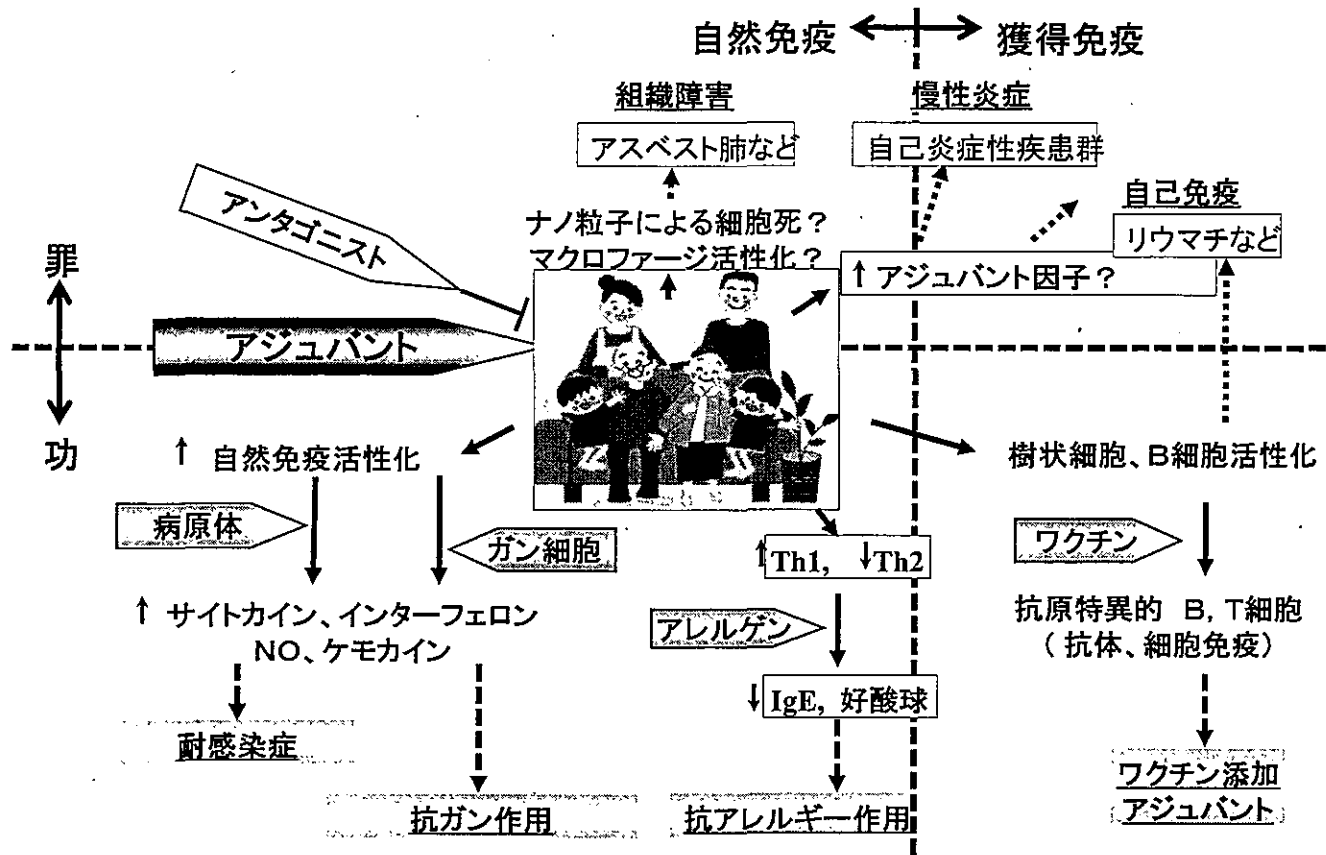


IgM産生を誘導する候補物質の評価実績

ワクチンメーカー	候補物質	結果
国内4社/団体	計13種類	テスト済(13) 有効(3) (細胞増殖(1))

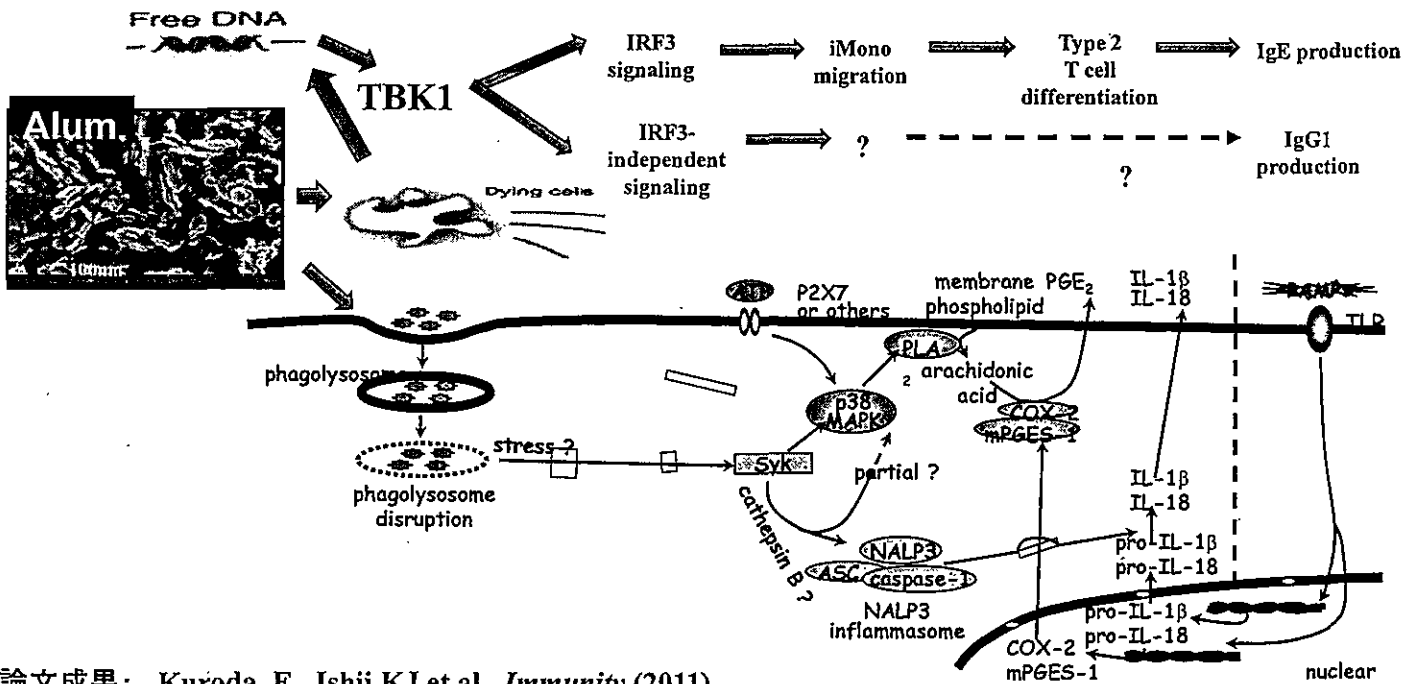
特許出願準備中(評価システム)

アジュバントの功罪: 社会的意義: 臨床応用への期待と副作用の危険性



アラムのアジュバント作用機序解明の重要な成果

アラムがマクロファージを活性化し、好中球の遊走と細胞死を誘導し細胞由来DNAを主成分とする網状物質を放出させることを明らかにした。DNAがアラムのアジュバント効果、特にIgEの産生に重要で、アラムによるプロスタグランジンE2 (PGE2)の産生機構とアジュバント効果(Th2)への関与を明らかにした。



論文成果: Kuroda E, Ishii KJ et al., *Immunity* (2011).
Marichal T, Ohata K et al., *Nature Medicine* (2011).

1. 基盤技術研究
(2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

自己評価 S

評価の
視点

創業等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。創業等に関する研究の加速化を目指し、幹細胞の分化誘導系及びトキシコゲノミクス手法を利用し、毒性等の評価系の構築に向けた基盤的研究が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

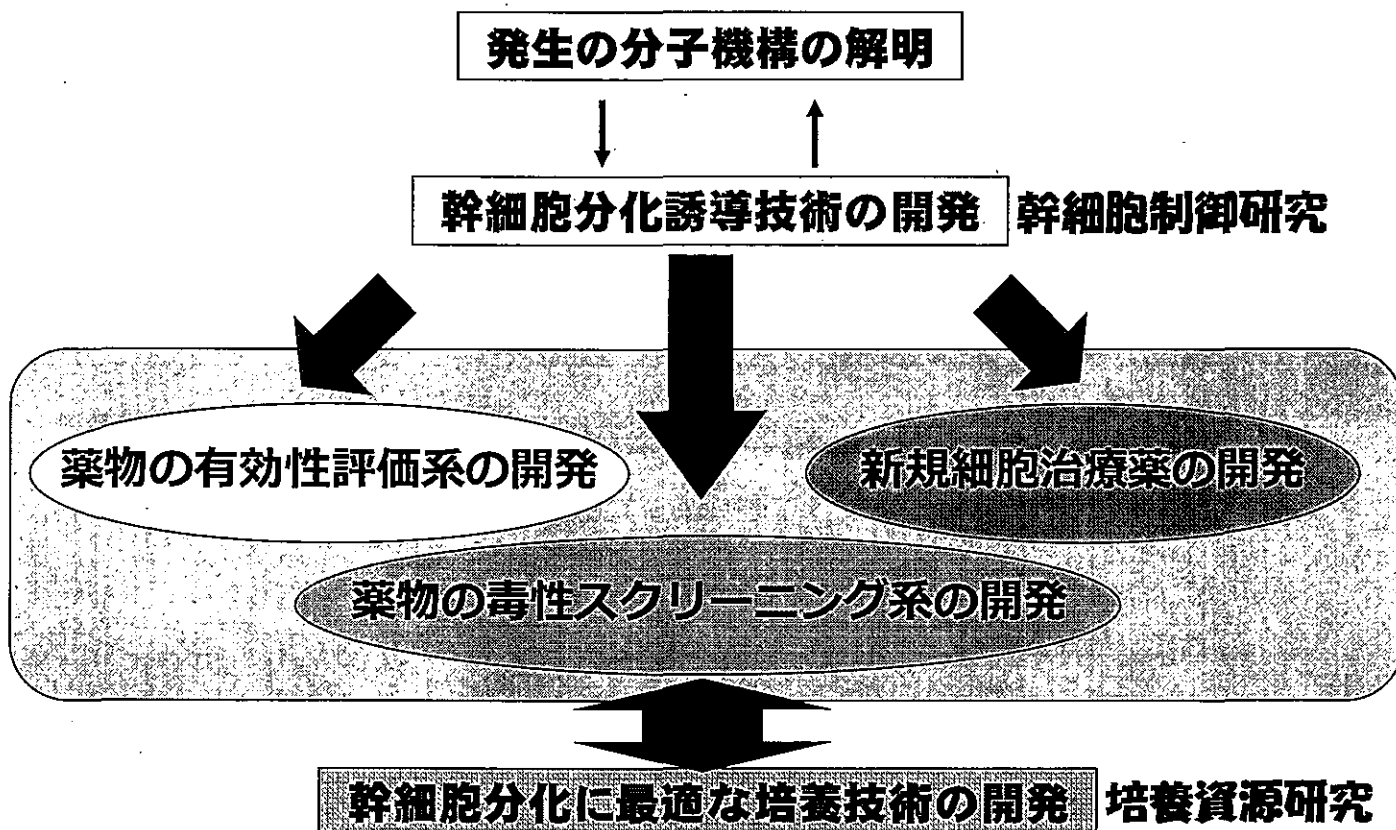
(ア) 幹細胞の効率的分化誘導法の開発と培養環境整備開発研究

- ① ヒト iPS 細胞に対し、アデノウイルスベクターを用いて肝臓発生に重要な遺伝子を導入することにより、薬物代謝酵素、薬物抱合酵素、薬物トランスポーター等を発現する肝細胞を効率よく分化誘導することができた。また、この iPS 細胞由来肝細胞は世界でトップレベルの薬物代謝活性を有した人工細胞であり、各種薬物による酵素誘導や代謝による毒性等の表現型も示し、実際のインビトロ薬物毒性スクリーニング系に応用できる可能性が強く示唆された。
- ② マウス iPS 細胞に対し、アデノウイルスベクターを用いて HoxB4 遺伝子を導入することにより、血液細胞を分化誘導することが可能となった。また、コロニーアッセイ法を用いて詳細に解析したところ、iPS 細胞由来血液細胞は赤芽球、顆粒球、単球等への分化能を示したことから、分化多能性を有した造血幹細胞あるいは血液前駆細胞が誘導されていることが明らかとなった。
- ③ マウス ES 細胞から神経堤分化誘導への無血清培養条件を開発した。これにより、神経堤発生過程における薬物の影響を解析するための培養環境が整備された。
- ④ 2008年に開発したヒト ES 細胞用無血清培地を用いて、フィーダー上で培養を行ってきたヒト iPS 細胞の馴化を行い、動物由来病原体糖鎖が細胞膜表面から脱落していること確認した。これにより、動物由来成分を含む培地で培養を行った後でも、無血清培地を用いることにより動物由来成分を洗浄できることが明かとなった。この手法を用いることにより、新規有効性・毒性評価系において、正確に蛋白や糖鎖解析を行う培養環境が整備された。
- ⑤ さらに、企業との共同研究において、ヒト ES/iPS 細胞のフィーダーを用いない培養系において、動物由来成分を含まない培養条件を開発した。これにより、ヒト ES/iPS 細胞培養系に動物由来成分を完全に除去することが可能となった。
- ⑥ ヒト間葉系幹細胞の無血清培養条件を開発した。
- ⑦ 幹細胞制御 P によりアデノウイルスベクターを用いて誘導したヒト iPS 細胞由来肝幹細胞について、未分化性維持条件の開発に着手した。

42

概要

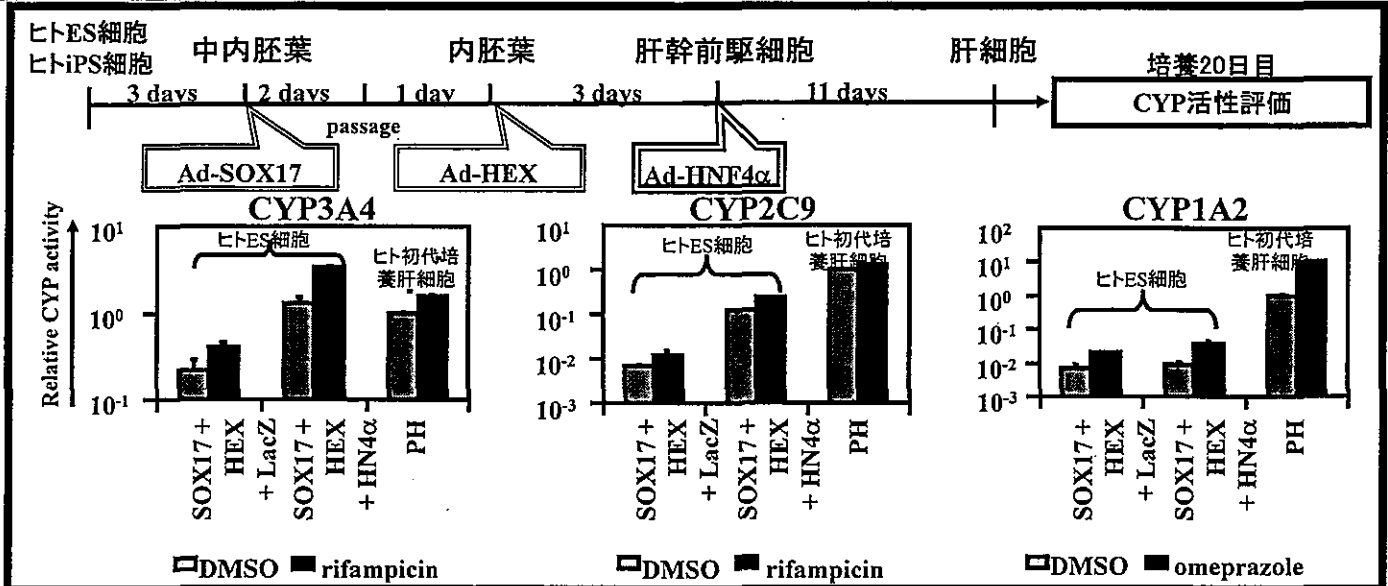
幹細胞の効率的分化と培養環境の整備



43

分化誘導肝細胞の薬物代謝酵素活性と酵素誘導

目的 分化誘導肝細胞の薬物代謝酵素活性および酵素誘導能を初代培養肝細胞のものと比較する。



結果 分化誘導肝細胞は、初代培養肝細胞と近いレベルの薬物代謝酵素活性が確認され、薬物による酵素誘導もみとめられた。

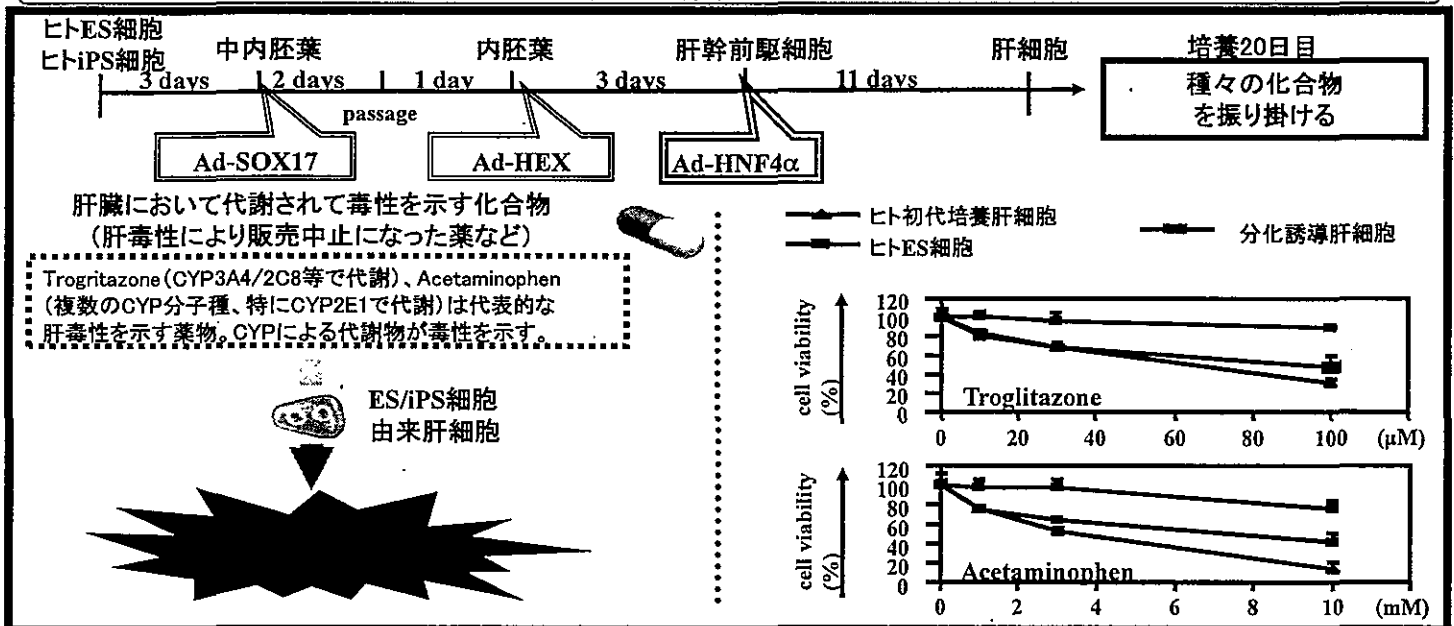
受賞

第10回 日本DDS学会 永井賞
 第9回 次世代を担うファーマ・バイオフィォラム2010 優秀発表者賞
 第16回 肝細胞研究会 優秀演題賞

論文成果: Mol. Ther., 19, 400-407 (2011)、PLoS ONE, 6, e21780 (2011)
 特願2010-154225、GP10-1027/PCT「幹細胞から肝細胞への分化誘導方法」

分化誘導肝細胞の肝毒性を呈する薬物への応答

目的 分化誘導肝細胞が肝毒性を呈する薬物に対し、正常に応答するかどうか確認する。



結果 分化誘導肝細胞は初代培養肝細胞と同様に、肝毒性を呈する薬物によって細胞毒性を示す。

受賞

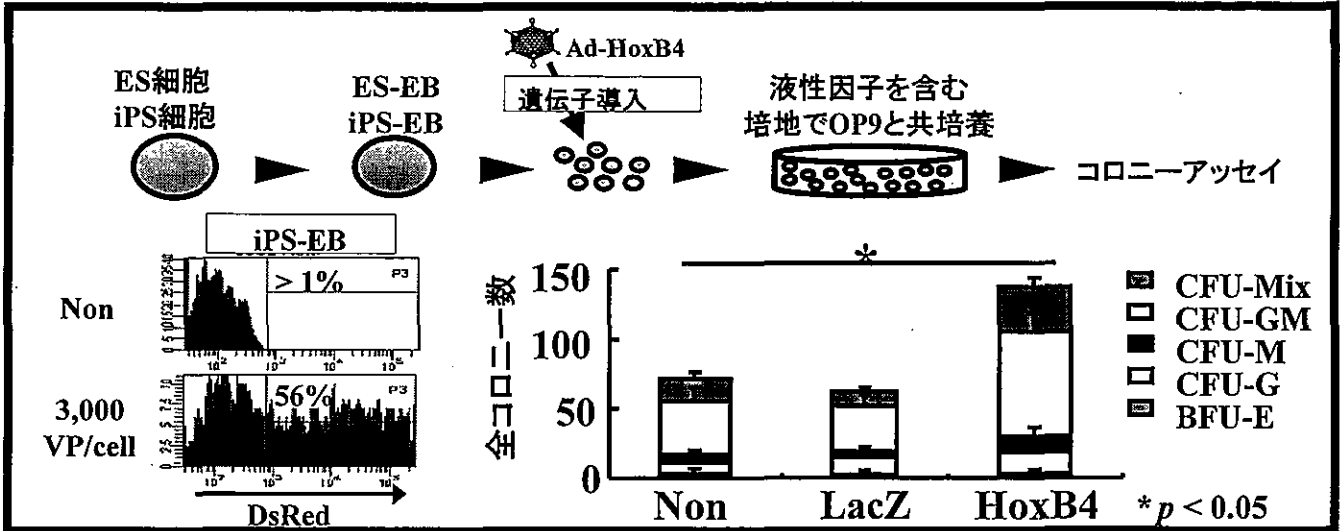
第10回 日本DDS学会 永井賞
 第9回 次世代を担うファーマ・バイオフィォラム2010 優秀発表者賞
 第16回 肝細胞研究会 優秀演題賞

論文成果: Mol. Ther., 19, 400-407 (2011)、PLoS ONE, 6, e21780 (2011)
 特願2010-154225、GP10-1027/PCT「幹細胞から肝細胞への分化誘導方法」

HoxB4遺伝子を用いた血液前駆細胞への分化誘導

成果

目的 Adベクターを用いてES/iPS細胞へHoxB4遺伝子を導入することにより、造血幹細胞、血液前駆細胞への高効率分化誘導法を開発する。



結果 AdベクターによりiPS-EBへ遺伝子導入できることが明らかとなった。さらにそのベクターを用いてHoxB4遺伝子をiPS-EB導入することにより、造血幹細胞、血液前駆細胞を含む未熟な血液細胞を効率良く誘導可能であることが明らかとなった。

受賞 第60回日本薬学会近畿支部総会・大会 奨励賞

投稿中

45

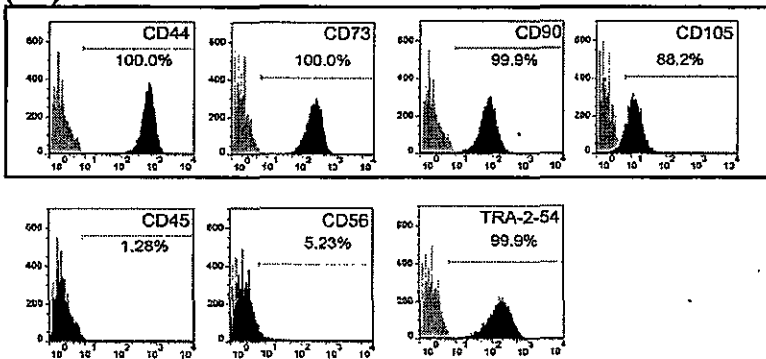
ヒト間葉系幹細胞の無血清培地 D-hESF10

成果

従来のMSC用の培地には血清を含む→ロット差有、正確な解析不可→無血清培地開発の必要性

無血清培地の結果

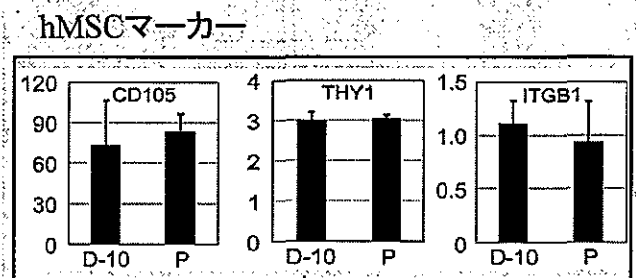
(A) hMSCマーカー



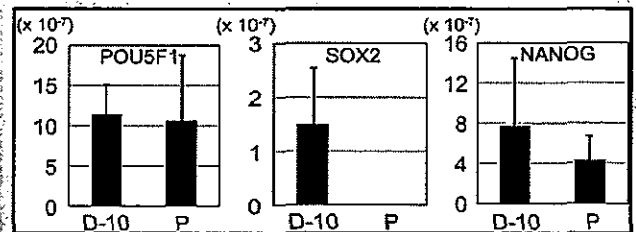
(B) 免疫染色



(C) 無血清培地と血清添加培地の比較



ES細胞未分化マーカー

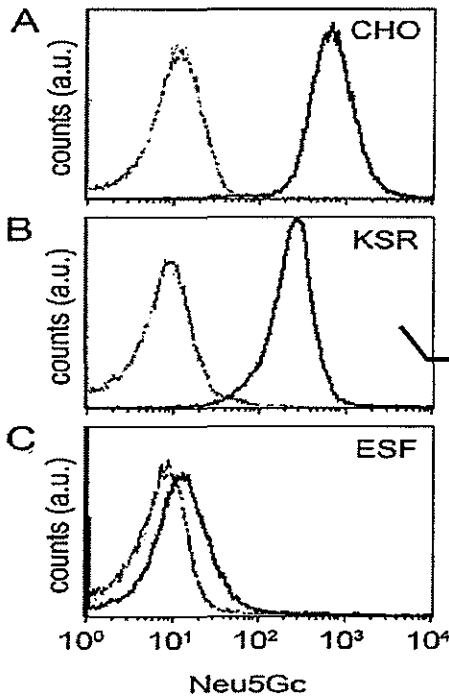


D-10: 無血清培地 P: 血清添加培地

既知の組成よりなるMSC用無血清培地を世界で初めて発表 論文成果: IJDB, Doi: 10.1387(2011)

⇒ この培地を用いて細胞の品質が安定するかを、今後検討する予定

無フィーダー・無血清培養下におけるヒトiPS細胞作成



研究背景

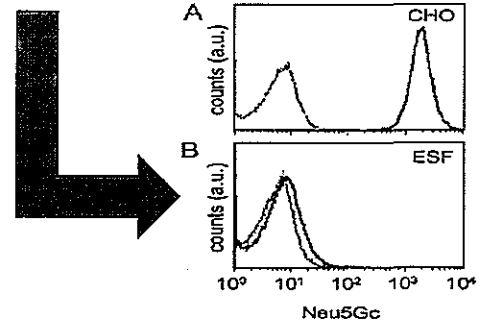
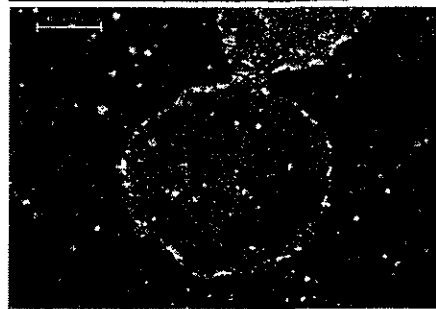
- ・1988年～ 無血清培地提唱者G.Sato博士らと研究開始
- ・2005年 G.Sato博士らとマウスES用無血清培地開発。特許、実施契約
- ・2008年 ヒトES用無血清培地・hESF9を開発(世界2番目)。特願

→従来培地には動物由来成分(拒絶反応の原因となるシアル酸(N-グリコシルノイラミン酸)を含む。)を従来の10分の1以下に減らすことに成功。
 →無フィーダー・無血清培養下に、成人皮膚線維芽細胞よりヒトiPS細胞作成に成功。シアル酸の細胞への取り込みはない。(世界初の報告)

無血清とされる培地であっても動物由来の糖鎖成分が含まれる

論文成果:Plos One Nov 23;5(11)(2010)

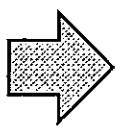
新聞報道



正確な糖鎖解析が可能となり、品質管理への実用化が進捗した

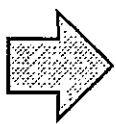
平成22年度のまとめ

- (1) iPS細胞から分化誘導した未熟肝細胞に対し、遺伝子導入法や3次元培養法を駆使することにより、さらなる成熟化を図り、薬物の毒性評価系構築の基盤となる技術を開発する



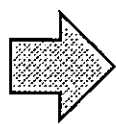
HNF4α 遺伝子を導入することにより、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞から成熟肝細胞への分化効率が向上しただけでなく、薬物の毒性評価系に応用可能な成熟した肝細胞を作製できることが明らかとなった。

- (2) ES 細胞や iPS 細胞に機能遺伝子を発現させることにより、造血幹細胞・血液前駆細胞を含む血液細胞への分化誘導効率が上昇するかどうか検討する



HoxB4 遺伝子 や DN-Lnk 遺伝子の導入により血液前駆細胞を含む未熟な細胞数が有意に増加することが明らかとなり、iPS細胞から血液前駆細胞を効率良く誘導することに成功した。

- (3) ES 細胞や iPS 細胞等の品質管理方法の開発につき、安定した培養品質を提供する培地の開発や未分化細胞の新規評価方法について検討する



無血清培地hESF9によりシアル酸含量が極めて低いヒトiPS細胞の培養に成功したほか、ヒト間葉系幹細胞の品質安定化に寄与する培地組成を見出した。また、免疫染色後にイメージアナライザを用いることで未分化マーカーの正確な評価法を開発でき、培養細胞の標準的な新規品質評価法として期待できる。

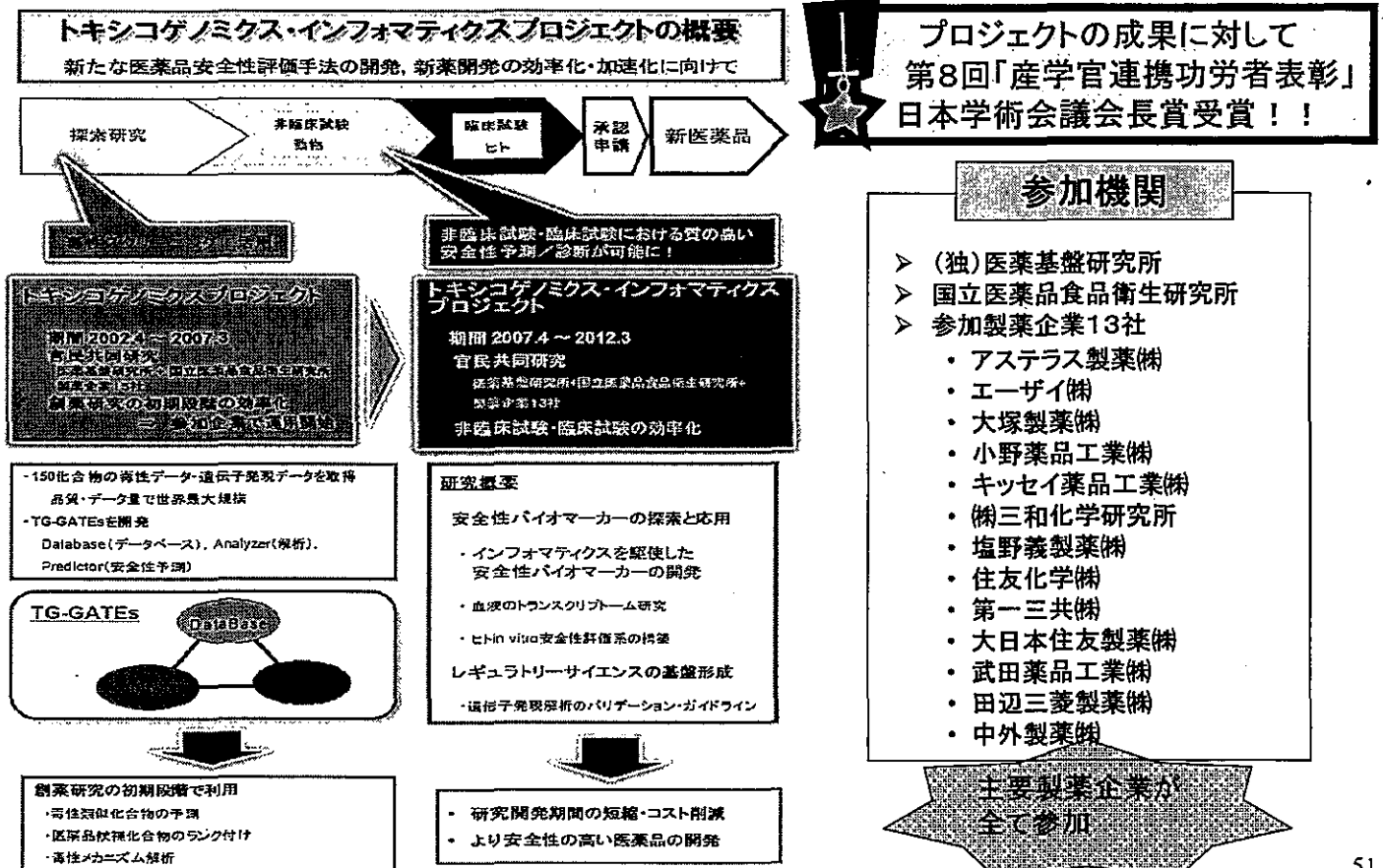
1. 基盤的技術研究

(2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

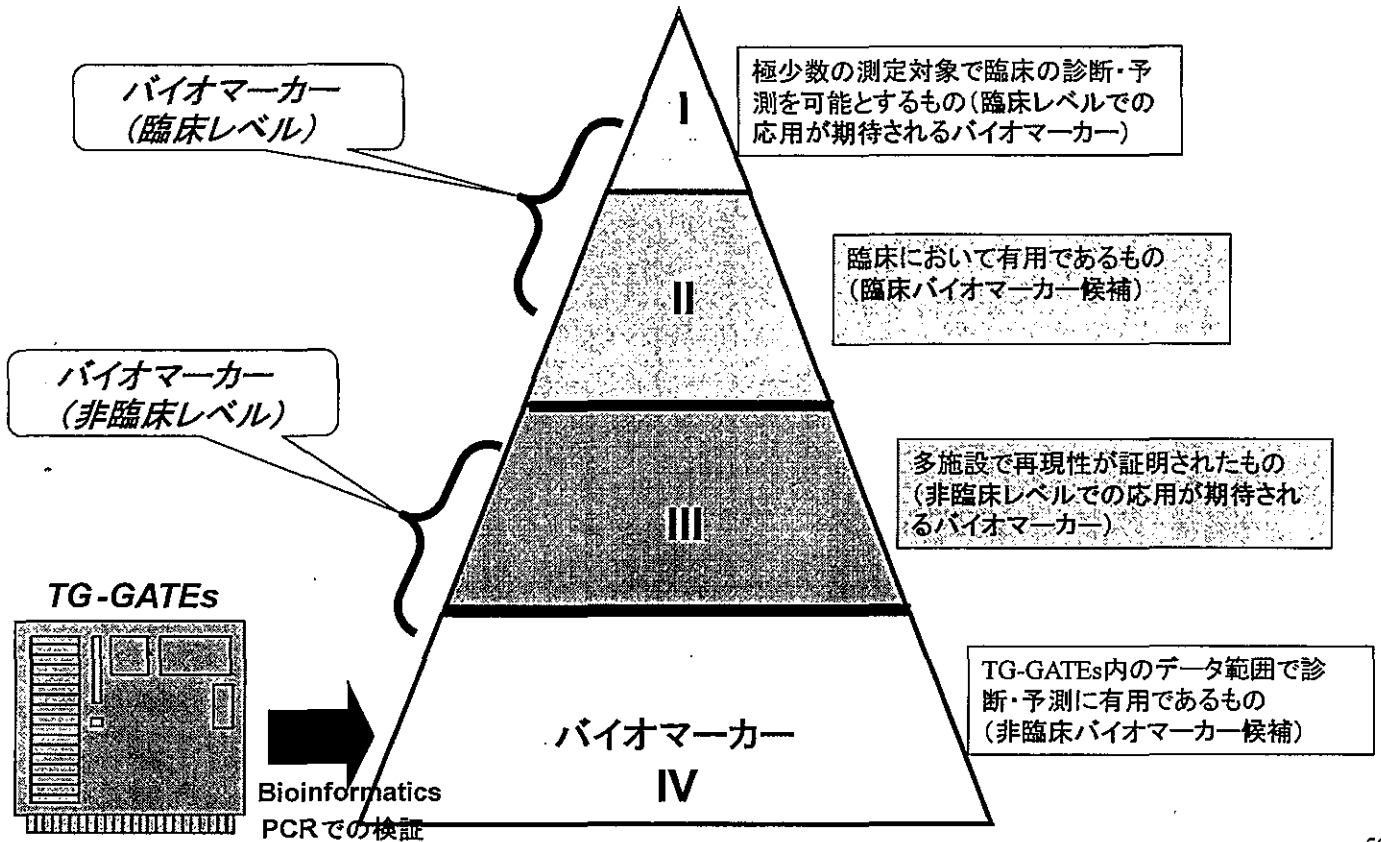
(イ) 医薬品の毒性等の評価系において設定するエンドポイントに関する研究

- ① 世界で類を見ない大規模データベースとインフォマティクス技術を活用して新たに9種の安全性バイオマーカー候補を抽出した。これにより、4カ年で合計45種のバイオマーカー候補を抽出したことになり、5カ年計画の目標である40種以上のバイオマーカー候補の抽出を達成した。
- ② これまでに抽出した安全性バイオマーカー候補の検証を行い、非臨床レベルで応用可能な6種のバイオマーカー(リン脂質症、炎症を中心とした線維化、線維形成を中心とした線維化、細胞障害型の遺伝毒性及び非遺伝毒性発がんマーカー(単回投与)、細胞障害型の遺伝毒性及び非遺伝毒性発がんマーカー(反復投与)、遺伝毒性肝発がんマーカー)の特定を達成した。これで、合計16種の当該バイオマーカーの特定を完了したことになる。
- ③ ヒトへの外挿性向上を目指した研究として、血液トランスクリプトミクス研究、ヒト肝細胞トランスクリプトミクス研究、血漿中のmRNA及びmiRNAを指標とした研究、メタボロームとトランスクリプトームデータを融合した研究を進めている。
- ④ 作用機序の類似した化合物間での比較解析等を目的として、既知肝毒性及び腎毒性物質を用いた動物試験(14化合物)及びin vitro試験(31化合物)を実施し、遺伝子発現データの取得を進めている。
- ⑤ 以下のトキシコゲノミクス研究の支援業務を実行した。
 - 第1期プロジェクト(平成14年度～18年度)で構築したトキシコゲノミクスデータベースの医薬基盤研究所ホームページへの公開に加えて、オールジャパン統合データベース構想の中で構築されたバイオサイエンスデータベースへの公開を達成した。
 - 蓄積したノウハウを活用し、データベース・解析システム・安全性予測システムを備えた統合システムであるTG-GATEsの改良を進めた。
 - トランスクリプトームデータ取得に係るバリデーション試験結果をまとめ、公開する準備を進めた。

プロジェクトの概要



臨床レベルで利用できるバイオマーカーの探索



52

22年度の業績

I. 安全性バイオマーカー探索

(1) バイオマーカーIV (TGP2分類) の抽出

平成22年度において、以下9個のバイオマーカーIVの抽出に成功

- ① 腎乳頭障害マーカー
- ② In vitroにおけるメカニズム別染色体異常誘発マーカー(DNA adduct)
- ③ In vitroにおけるメカニズム別染色体異常誘発マーカー(DNA修復阻害)
- ④ In vitroにおけるメカニズム別染色体異常誘発マーカー(DNA合成阻害)
- ⑤ In vitroにおけるメカニズム別染色体異常誘発マーカー(酸化ストレス)
- ⑥ In vitroにおける遺伝子突然変異誘発マーカー
- ⑦ 細胞障害型の遺伝毒性及び非遺伝毒性発がんマーカー(反復)
- ⑧ 細胞障害型の遺伝毒性及び非遺伝毒性発がんマーカー(単回)
- ⑨ 遺伝毒性肝発がんマーカー

(2) バイオマーカーIII (TGP2分類) の特定

平成22年度までに抽出したバイオマーカーIVの検証を行い、以下6個のバイオマーカーIIIの特定に成功

- ① 炎症を中心とした肝線維化マーカー
- ② 線維形成を中心とした肝線維化マーカー
- ③ リン脂質症マーカー
- ④ 細胞障害型の遺伝毒性及び非遺伝毒性発がんマーカー(反復投与)
- ⑤ 細胞障害型の遺伝毒性及び非遺伝毒性発がんマーカー(単回投与)
- ⑥ 遺伝毒性肝発がんマーカー

Uehara T. et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., in press.

II. トキシコゲノミクスデータの公開

- (1) 第1期トキシコゲノミクスプロジェクト(平成14~18年度)で取得した131化合物に係るデータ(ラットあるいは肝細胞に曝露した際の遺伝子発現等のデータ)を平成23年2月25日(金)から基盤研ホームページより公開(名称: Open TG-GATEs).
- (2) (1)のデータについて、公共統合データベースからも公開開始
- (3) (1)のデータのうちの毒性試験データ(血液学的検査、血液化学検査、病理学的検査等)について、毒性試験データ集(仮称)として出版準備し、病理検査については、東京農工大学・三森国敏教授による病理所見のレビュー完了

53

提案	研究テーマ	Grade			
		Grade IV 5カ年目標(40) 達成率50(40)	Grade III 5カ年目標(30) 達成率30(30)	Grade II 5カ年目標(20) 達成率20(20)	Grade I 5カ年目標(10) 達成率10(10)
1-1	H19: PARP2遺伝子発現に基づく肝障害マーカー	H19			

H22年度までの 安全性バイオマーカー探索研究の成果

提案	研究テーマ	Grade IV	Grade III	Grade II	Grade I
6	H20: 急性肝炎時の胆汁酸マーカー	H20			
7	H20: 胆汁酸マーカー	H20			
8	H20: くもり鏡子毒性マーカー	H20			
9	H20: 乾燥性眼炎マーカー	H20			
10	H20: 胆管化マーカー	H20			
11	H20: 胆管化マーカー	H20			
12	H20: 28日間反復投与時の非遺伝毒性肝臓がんマーカー	H20			
13	H20: リン脂質マーカー	H20			
14	H20: Nrf2制御下遺伝子発現と肝毒性マーカー	H20			
15	H20: In vitroにおけるグルタチオン相対マーカー	H20			
16	H20: 血液での強血球に起因した貧血マーカー	H20			
17	H20: 肝臓代謝物生成マーカー	H21			
18	H21: 血液腫瘍マーカー	H21			
19	H21: 単回投与時に誘発される肝臓がんの機序を判別するマーカー	H21			
20	H21: 非遺伝毒性肝臓がんマーカー	H21			
21	H19: 赤血球(赤血)における肝臓がんマーカー	H21			
22	H21: 肝臓がんを伴わないALT上昇に由来するマーカー	H21			
23	H21: 単回投与時に誘発される肝臓がんの機序を判別するマーカー	H21			
24	H21: 腎臓と肝臓毒性を判別するマーカー	H21			
25	H22: 腎臓毒性マーカー	H22			
26	H22: In vitroにおけるメカニズム別染色体異常検出マーカー(DNA adduct)	H22			
27	H22: In vitroにおけるメカニズム別染色体異常検出マーカー(DNA修飾阻害)	H22			
28	H22: In vitroにおけるメカニズム別染色体異常検出マーカー(DNA合成阻害)	H22			
29	H22: In vitroにおけるメカニズム別染色体異常検出マーカー(酸化ストレス)	H22			
30	H22: In vitroにおける遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
31	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
32	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
33	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
34	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
35	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
36	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
37	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
38	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
39	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
40	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
41	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
42	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
43	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
44	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
45	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
46	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
47	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
48	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
49	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
50	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
51	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
52	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
53	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
54	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
55	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
56	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
57	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
58	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
59	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			
60	H22: 遺伝子発現異常検出マーカー	H22			

データ蓄積が進み、解析と組み合わせることで年々研究成果が拡大している

【特許出願中】
 ■ 出願番号:
 特願2010-136687
 ■ 名称:
 肝障害検査用バイオマーカー及びそれを用いた肝障害の予測方法 54

プロテオームリサーチプロジェクト、代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト、バイオインフォマティクスプロジェクト

1. 基盤的技術研究 (3) 難病治療等に関する基盤的開発

自己評定 S

評価の視点

創薬等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、「研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。的確な診断法や有効な治療法等が必要とされている難病等について、分子病態の解明、画期的な診断や治療に資する医薬品等の開発及び関連する基盤的技術の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 難病等に対する新規バイオマーカーの探索・同定

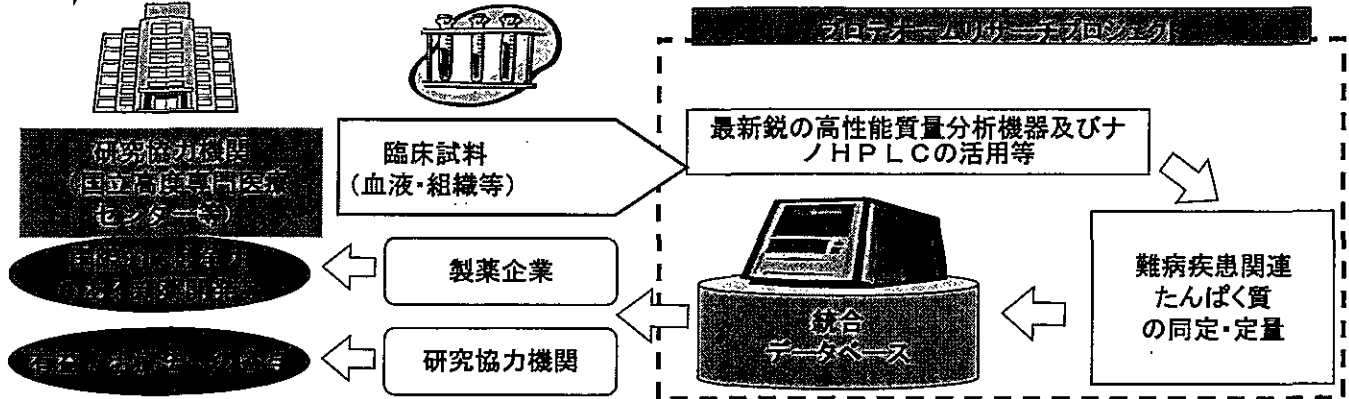
- ① アルツハイマー病の早期診断マーカー候補ペプチド APL1β28 のレベルがコントロール群に比べて患者髄液中で有意に増加していることを確認した。また、MRM法を用いて、血液中の超微量な APL1β28 ペプチドを検出することに成功した。
- ② 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)のバイオマーカー探索を iTRAQ法を用いて開始した。同時に DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析も行い、バイオマーカー候補因子をいくつか同定した。今後、TGCVのモデルマウスを用いたバイオマーカー探索を行う予定である。
- ③ 神経変性の悪化に関わる因子であるタンパク質リン酸化酵素 SIK2 のシグナル伝達機構を詳細に解明した。SIK2 遺伝子を破壊したモデルマウスは脳梗塞再灌流処置に対して耐性を示すが、これは酸化ストレス防御機構の亢進であることが判明した。また、SIK2 が脳梗塞後に神経保護に作用することで開発が進められている薬の作用機作の一端を担っていることも明らかとなった。これらの成果は SIK2 の機能阻害が、神経変性が原因となる多くの難病に有効であることを示唆する。また平行して SIK2 によるマウス毛色変化の制御機構の解明から、より多くの SIK2 制御剤を得た。
- ④ 胆汁うっ滞が原因となる原発性胆汁性肝硬変の治療のための標的として、SIK3 シグナルを同定した。SIK3 遺伝子を破壊したマウスでは顕著な胆汁うっ滞が誘導され、SIK3 関連シグナル代謝物の投与で胆汁うっ滞が軽減された。SIK3 関連タンパク質は肝炎に広く応用可能であることが示唆された。
- ⑤ 創薬ターゲット候補の絞り込みを支援する統合データウェアハウス “TargetMine” を開発し、公開した。また TargetMine を用いて、複数の候補遺伝子または候補タンパク質から、任意の関連性(特定の機能や疾患との関連性など)を有する遺伝子又はタンパク質を客観的に絞り込む手法を開発した。
- ⑥ この手法を C型肝炎ウイルス(HCV)、難治性呼吸器疾患や慢性炎症性疾患関連実験データの解析に適用して新規の因子や相互作用を予測し、実験によってその正しさを確認した。

ヒト試料を用いた難病疾患関連たんぱく質の解析研究

患者と健常者間で発現する血液や組織中のたんぱく質の種類・量の違いを比較し、疾患に特有のたんぱく質の発見及びデータベース化を推進し、次世代の医薬品シーズの探索及び治療法への有益な情報を提供する

ポストゲノム時代の創薬シーズの焦点は疾患関連タンパク質

厚生労働省のライフサイエンス分野重点化政策の一環



研究の意義・特色・独創性

- 大規模プロテオミクスによる疾患創薬バイオマーカー探索**
 - ◆「創薬」への実用化を念頭に置いた検証を重視 → 他の独立行政法人では行われていない
- 難病・難治性疾患のバイオマーカー探索** → 他の独立行政法人では行われていない
- 臨床情報の整備されたヒト試料を用いたバイオマーカー探索** → 民間の研究機関では代替できない研究
- 経済的意義**
 - ◆医療産業の活性化、国際的新薬開発競争力の向上のための強力なシーズを提供
 - ◆無用な治療の回避・増大する医療費の削減に寄与

アルツハイマー病新規バイオマーカーペプチドの定量

大阪大学精神科との共同研究

方法: 免疫沈降法により血漿からAPL1βを精製する

血漿 5ml ←内部標準(SI peptide)を加える

50k filter (YM50 Millipore) 約80分

Protein A sepharoseビーズでpreclear 3回

抗APL1β抗血清で免疫沈降する

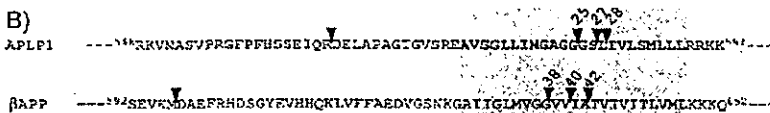
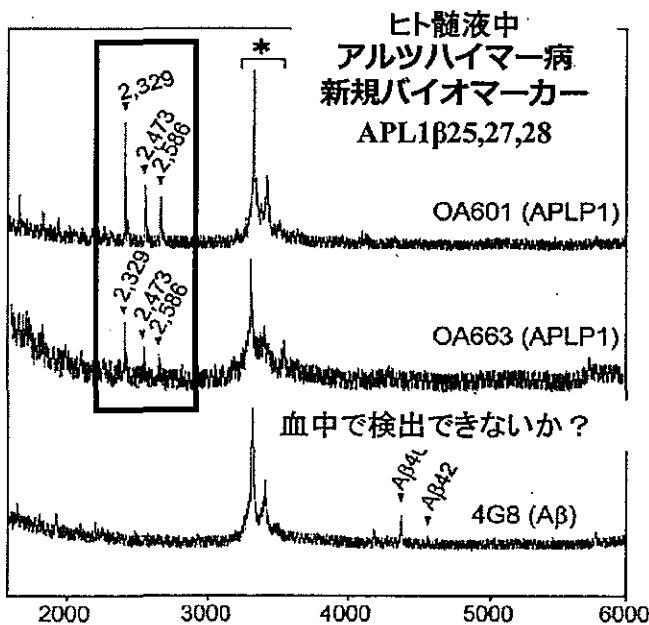
washの後、20% ACN 0.1% 酢酸 200 μl でsuspend

アルツハイマー病で見出されたマーカーを血液診断に利用できないかを検討する

SRM/MRM測定

血漿1ml中
 APL1β25 : 1.57fmol
 APL1β27 : 1.38fmol
 APL1β28 : 0.71fmol (6×10⁵分子/μl)

質量分析検出(SRM/MRM法)により血漿中のバイオマーカーを定量できた!!

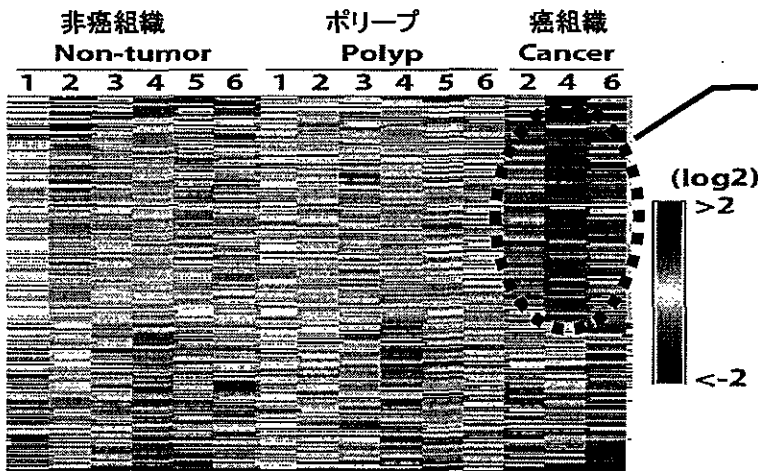


論文成果: Yanagida K. et al. EMBO Mol. Med. 1,223-235, 2009

血液検査によってアルツハイマー病を診断できる可能性 57

大腸癌組織のリン酸化プロテオーム解析

癌化におけるリン酸化シグナルの重要性



リン酸化ペプチド同定数
10477種類
↓
2倍以上の変動のある
ペプチド(⇒赤色)
610種類

1. パスウェイ解析: IPA, MetaCore
2. Kinase-substrate予測: NetworKIN
3. タンパク質複合体解析: Corum

バイオインフォマティクスを用いた
バイオマーカー候補の絞り込み

成果の
応用

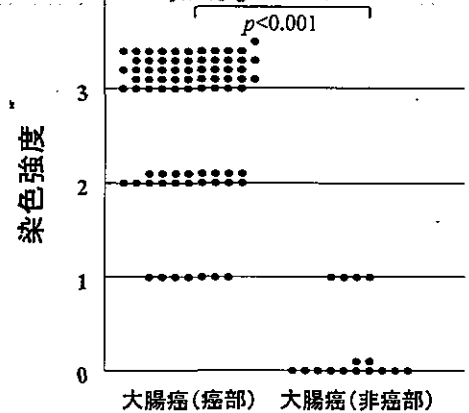
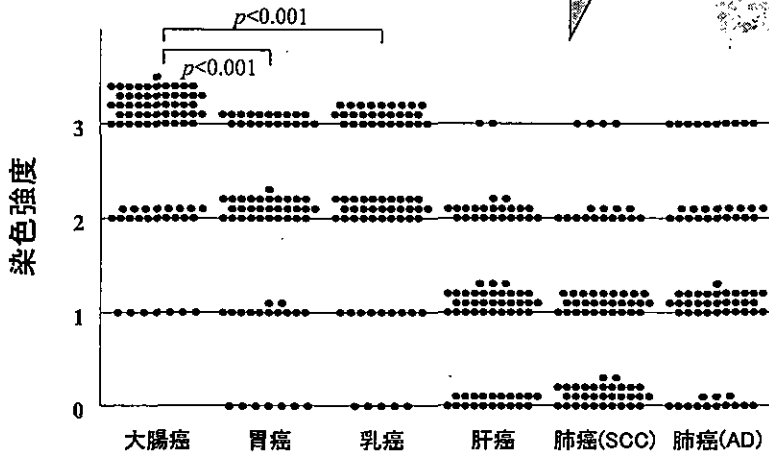
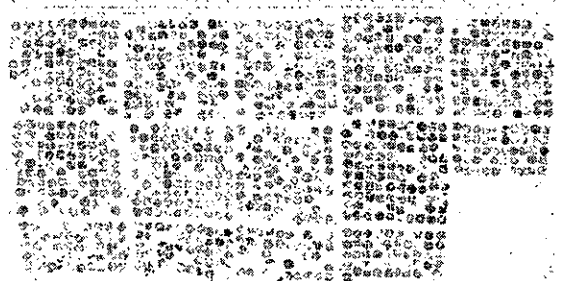
- ・創薬ターゲットとなるリン酸化酵素が絞り込める
→ 化合物ライブラリを用いた新規抗癌剤のスクリーニングにつなげる
- ・抗癌剤治療効果判定、治療法選択に利用する

画期的な抗癌剤開発に
つながる可能性

大腸癌組織膜タンパク質のプロテオーム解析

膜タンパク質同定数
5642種類
↓
2倍以上の変動のある
ペプチド 222種類

1680症例の組織アレイを用いた検証 (C8orfXX)



成果の応用 → 大腸癌の新しい腫瘍マーカー

H22年度のバイオマーカー探索成果のまとめ

バイオマーカー候補 タンパク質		目標
大腸癌	C8orfXX, 複合体X, etc	血中での検出 (SRM) → 早期診断、再発予測マーカーパネル
乳癌	REEXP, GPX	血中での検出 (SRM) → 再発予測マーカーパネル
前立腺癌	REEXP	血中での検出 (SRM) → 再発予測マーカーパネル
癌全般	キナーゼ群 (~500種類)	新規抗癌剤ターゲット 抗癌剤選択マーカーパネル
	キナーゼX阻害剤	放射線治療併用療法
アルツハイマー病	APL1β	血中での検出 (SRM) → 早期診断、病態診断

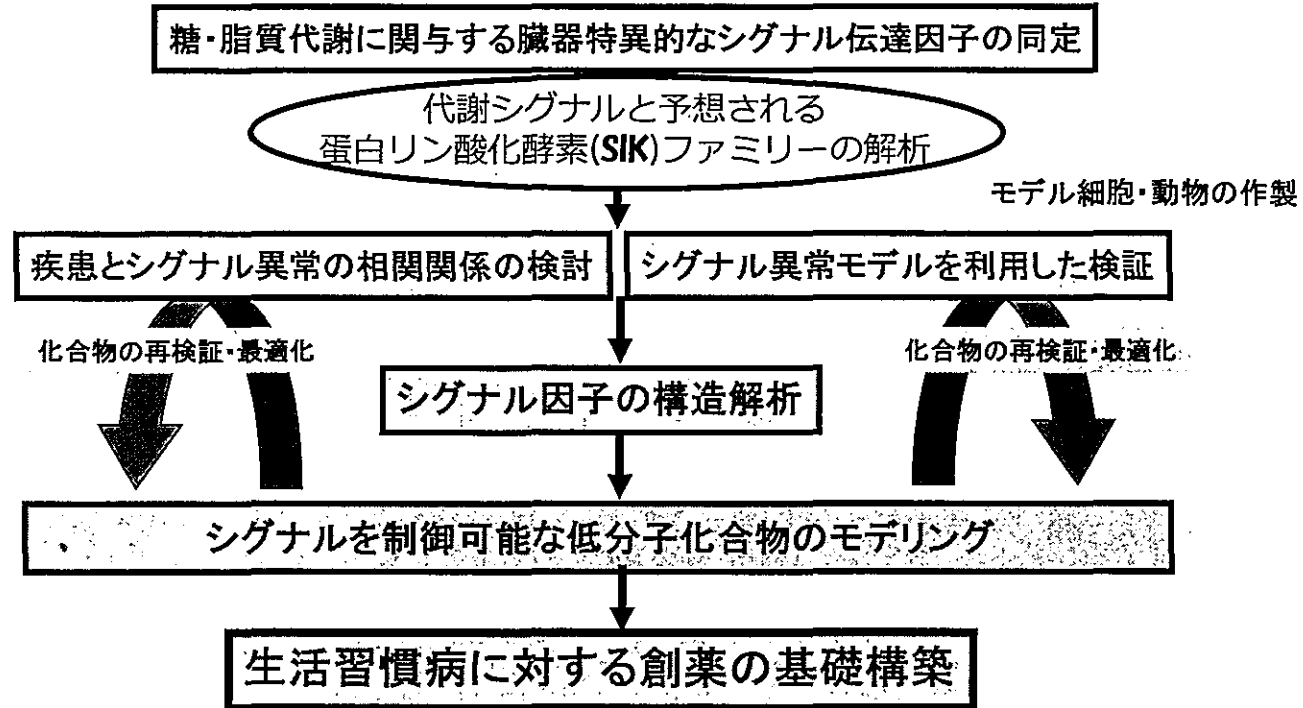
癌の早期診断、再発予測のマーカーの実用化を進める

代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト

概要

生活習慣病や関連難病等の細胞内シグナルに関する研究

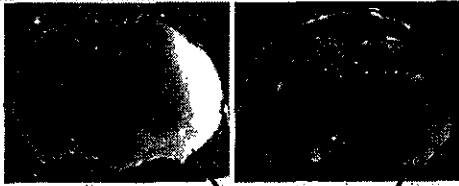
肥満および糖尿病は現在患者数が急増している深刻な病気であるとともに他の生活習慣病の危険因子ともなり、早期での治療および予防により大幅な医療費削減につながるものと期待されている。
我々はこれらの病気の元となる糖・脂質代謝のシグナル伝達機構を解明し、新規の作用部位を探すことにより新たな薬の探索方法に関する基礎研究を行っている。平行して難病への応用も検討している。



SIK2 ノックアウトマウス

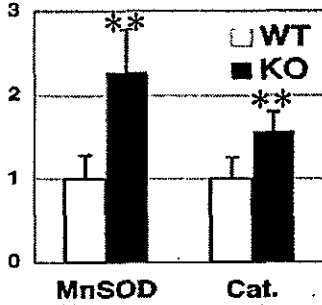
SIK2-KOマウスは脳梗塞に強い

WT(野生型マウス) KOマウス



死滅した神経

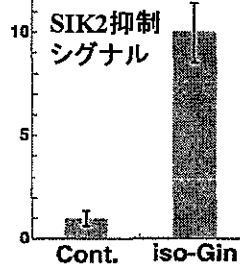
活性酸素除去分子の高発現



原因となるシグナル伝達経路の解明に成功

Neuron 2011 69: 106-119 (大阪大学との共同研究)
FirstAuthir's 2011, 日本経済新聞 平成23年1月18日, etc

天然物の評価



SIK2は毛色も決定している
Pigment Cell Melanoma Res 2010 23: 809-819
日本経済新聞 平成22年12月6日

- (その他の成果)
- 1) SIK2-KOマウスをA製薬へ供給した。
 - 2) SIK2関連化合物のスクリーニング系をB製薬へ導入予定
 - 3) 特願2010-142601
C化粧品会社が実用化試験中

(結果) 脳梗塞後の神経変性におけるSIK2阻害の重要性を証明
Ca²⁺からCaMKIを介するPGC-1 α /BDNFの誘導が神経保護に重要である

まとめ

生活習慣病の解析ノウハウを活用した難病解明のための新規評価システムが構築できた

脳梗塞後の神経細胞障害 酵素の機能が関与
脳梗塞後の神経細胞障害のメカニズムを明らかにする。脳梗塞後、脳内にはCa²⁺が過剰に流入し、CaMKIIが活性化される。このCaMKIIは、SIK2をリン酸化し、その機能を阻害する。SIK2は、TORC1を介してPGC-1 α の発現を抑制する。PGC-1 α は、BDNFの発現を促進する。したがって、SIK2阻害は、PGC-1 α 発現を促進し、BDNF産生を増加させ、神経保護に寄与する。

日本経済新聞 平成23年1月18日

脳梗塞後の神経細胞障害 酵素の機能が関与
脳梗塞後の神経細胞障害のメカニズムを明らかにする。脳梗塞後、脳内にはCa²⁺が過剰に流入し、CaMKIIが活性化される。このCaMKIIは、SIK2をリン酸化し、その機能を阻害する。SIK2は、TORC1を介してPGC-1 α の発現を抑制する。PGC-1 α は、BDNFの発現を促進する。したがって、SIK2阻害は、PGC-1 α 発現を促進し、BDNF産生を増加させ、神経保護に寄与する。

日本経済新聞 平成22年12月6日

脳梗塞後の神経細胞障害 酵素の機能が関与
脳梗塞後の神経細胞障害のメカニズムを明らかにする。脳梗塞後、脳内にはCa²⁺が過剰に流入し、CaMKIIが活性化される。このCaMKIIは、SIK2をリン酸化し、その機能を阻害する。SIK2は、TORC1を介してPGC-1 α の発現を抑制する。PGC-1 α は、BDNFの発現を促進する。したがって、SIK2阻害は、PGC-1 α 発現を促進し、BDNF産生を増加させ、神経保護に寄与する。

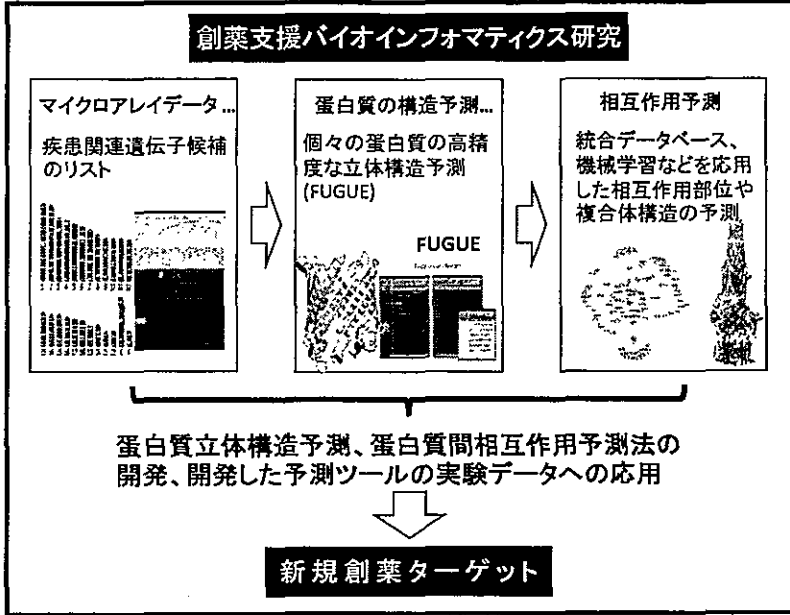
日本経済新聞 平成22年12月6日

日刊業業新聞 平成23年1月17日

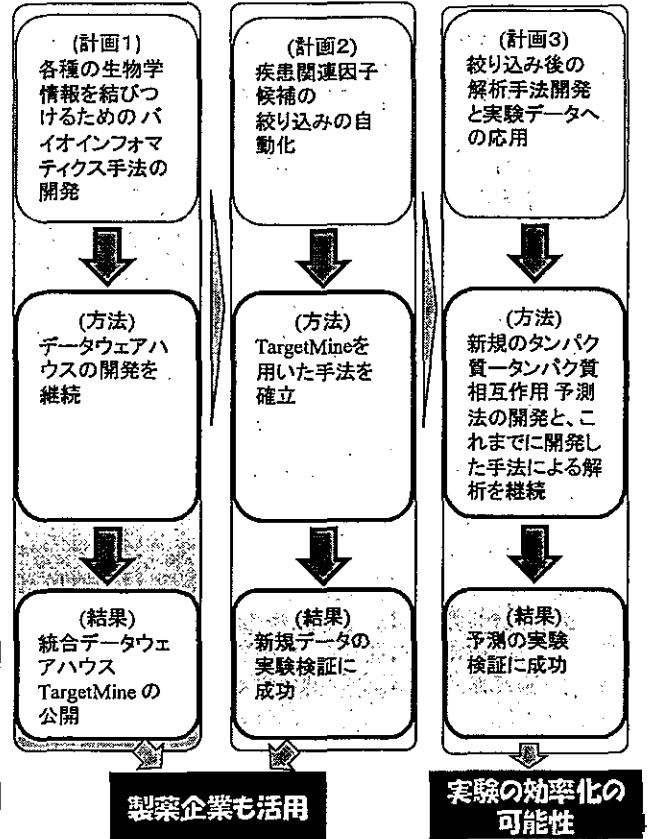
創薬支援バイオインフォマティクス研究

【目標】

疾患の分子機構の解明と新規の医薬品標的候補タンパク質の同定を目指して、バイオインフォマティクス的手法を用いたタンパク質の構造・機能や相互作用の予測を行う



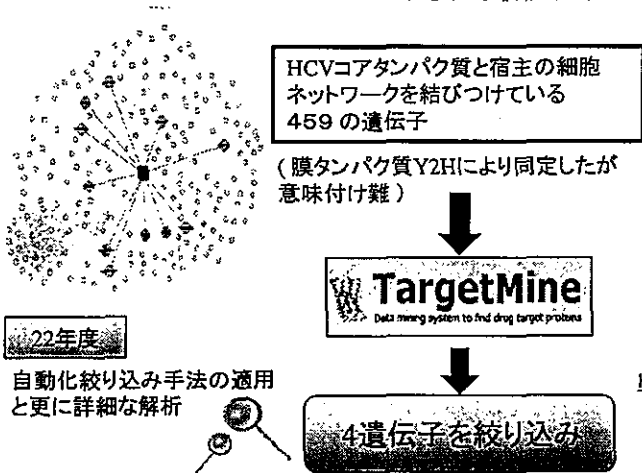
H22年度の計画・方法・結果



製薬企業も活用

実験の効率化の可能性

C型肝炎新規ターゲット候補の同定

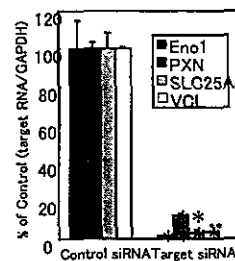


「TargetMine」は、本プロジェクトで創製した創薬ターゲットの絞り込みを支援する統合データウェアハウスで以下の特長を有する

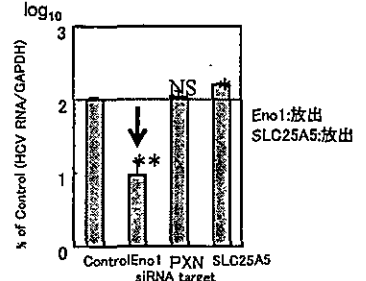
- 国際的に広く使用されている主要な16個の公共データベースからのデータを統合
- 既存の公共ツールでは行なうことができないタンパク質立体構造や医薬品関係データ、転写因子とその作用遺伝子の関係等の情報の統合的検索が可能
- 公共データベースに入っていない独自のアノテーションや実験結果を組み込む仕組みを提供

論文成果: K. PLoS One 6:e17844 (2011)
特願2010-188943 :「遺伝子絞り込み装置、遺伝子絞り込み方法、及びコンピュータプログラム」

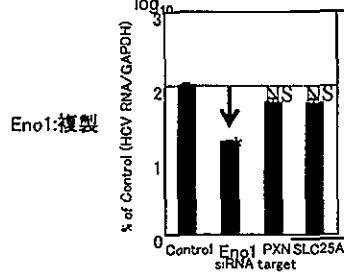
siRNA transfection



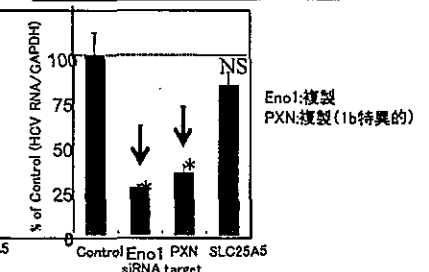
HCV RNA release (HCV propagation)



HCV RNA replication (Genotype 2a)



HCV RNA replication (Genotype 1b)



論文成果: Tripathi et al., Mol. Biosyst. (2010)

共同研究者: 森石恒司(現山梨大)、松浦善治(阪大微研)

C型肝炎ウイルスの複製や放出にかかわる宿主側のタンパク質を同定することにより、新規ターゲット候補遺伝子を絞り込むことができる。

1. 基盤的技術研究 (3) 難病治療等に関する基盤的研究

(イ) 創薬ターゲットの同定及び基盤技術開発などの難病等に対する有効なバイオ医薬等のための基盤研究

- ① 抗体プロテオミクス技術により同定した新規乳がん関連タンパク質が、有効な治療薬に乏しく、難治性のトリプルネガティブ乳がん(TNBC)にも高頻度に発現していること、さらにTNBCの悪性形質に関与することを見出した。また、本タンパク質を標的としたバイオ医薬開発を目的に、モノクローナル抗体の作成を試み、有望なクローンを得ることに成功した。
- ② 自己免疫疾患等の難病に対する新規治療法およびDDSの確立を目的に、腫瘍壊死因子(TNF)のシグナルをレセプターサブタイプ特異的に阻害/活性化しうる新規バイオ医薬の開発を試みている。本目的のため、TNFとそのレセプターTNFR2との複合体構造と活性化様式をX線構造解析により世界に先駆けて明らかにした。さらに、得られた構造情報をもとにTNF変異体ライブラリを構築し、その中からTNFR2指向性アゴニストとして有望なTNF変異体の取得に世界で初めて成功した。

(ウ) 難病等の分子病態の解明及び分子標的バイオ医薬等による難病等に対する横断的治療法の開発のための基礎研究

- ① 関節リウマチ、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎のモデルマウスを用いて、抗TNF- α 阻害抗体および抗IL-6R阻害抗体の作用機序の違いを明らかにし、病態および病勢による使い分けのためのデータを得た。
- ② 多発性硬化症のモデルマウスを用いて多発性硬化症に抗IL-6R抗体の効果を明らかにした。これは、抗IL-6R抗体が、免疫難病のみならず、神経難病の治療薬として用いることの可能性を示唆したもので、抗IL-6R抗体が難病の横断的治療薬としての有効性を示唆したものである。

研究の特色・独創性

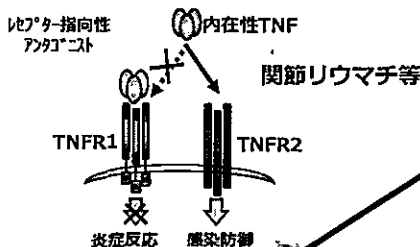
概要

他に類を見ない、独自の技術（ファージ表面提示法）とプロテオミクスを融合した創薬基盤技術を開発。

機能性人工たんぱく質創製技術の開発

(Nat. Biotechnol. 2003, J. Biol. Chem. 2008, 特開WO2005/066206A1, 特願2009-55953等)
東大、阪大、熊本大、防衛医大、京都薬大、林原生物化学研究所等

自己免疫疾患の克服を目指した、初めてのたんぱく性アゴニストや、ワクチン開発を目指したアゴニストの創製、たんぱく質の機能解析、病態解明を推進

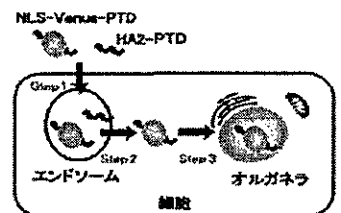


DDSキャリア（ $\text{H}^{\circ}\text{P}^{\circ}\text{ト}^{\circ}$ ・ナノマテリアル）の創製と細胞内・体内動態制御技術の開発

(Nat. Biotechnol. 2003, J. Mol. Biol. 2008等)

阪大、東京薬大、富山大、神院大、藤田保健衛生大、府立母子センター、びび(C60)イリチ、三菱商事、精工連等

薬物治療の最適化に叶う力がネクターゲインが技術・ナノDDSの確立を推進



NLS-核移行シグナル
Step 1: PTDによる細胞内移行
Step 2: HAZIによるエンドソーム脱逃
Step 3: NLSによる核への輸送

ファージ表面提示法を駆使した独自技術

日本DDS学会永井賞!

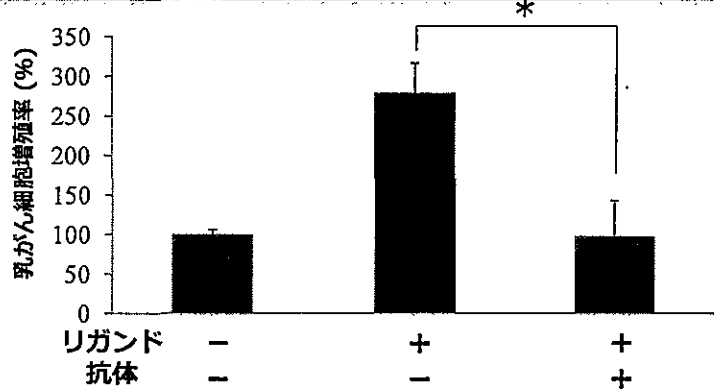
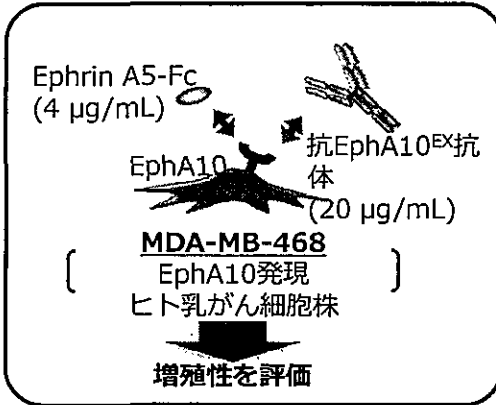
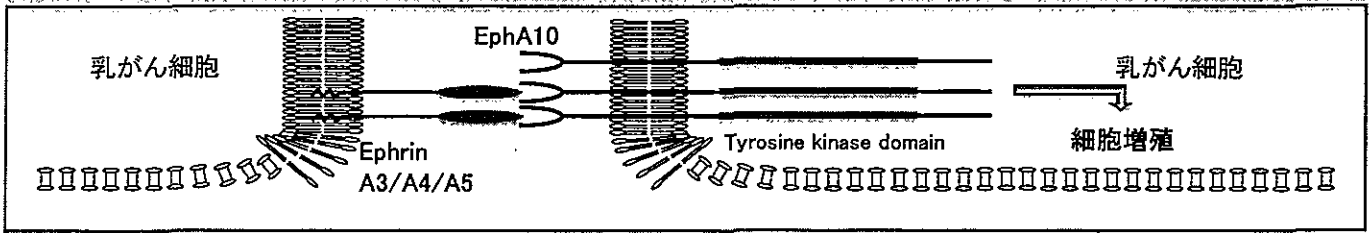
抗体プロテオミクス技術の開発

(Biol. Pharm. Bull. 2006, 特願2009-60706)

阪大、東北大、九大、富山大、鹿児島大、帝京大、塩野義製薬、アステイシカ、住友ベークライト、大塚製薬等

新規創薬ターゲット / 医薬品シーズの絞り込み、抗体医薬および抗体誘導療法の開発、バイオマーカーの開発を推進

抗EphA10^{EX}抗体 の 作製 と 乳がん細胞 の 増殖 阻害 効果



特許出願済: 特願2011-57029

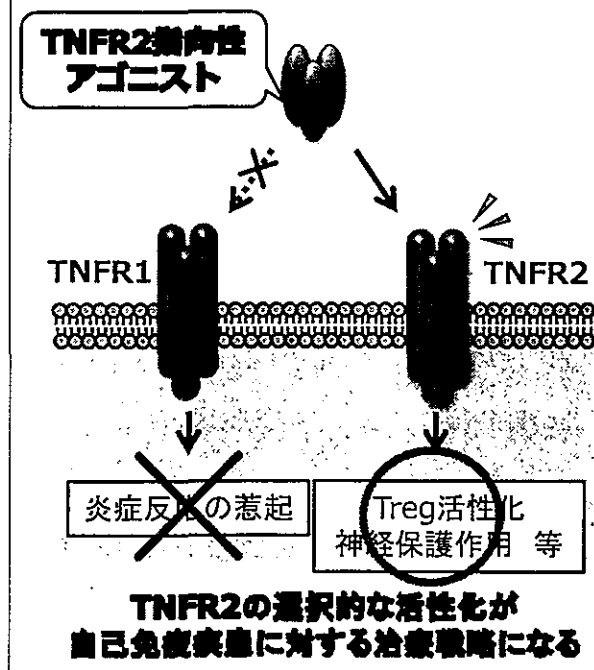
【結果】 乳がん細胞に共発現するEphA10とリガンド分子EphrinA3/A4/A5が相互作用することで増殖を促進している可能性を見出し、EphA10細胞外ドメインに対する抗体が乳がん細胞増殖阻害活性を発揮することを示すことができた

受賞

第19回日本がん転移学会優秀演題賞

2010年度国際プロテオーム学会Proteomics Idol賞

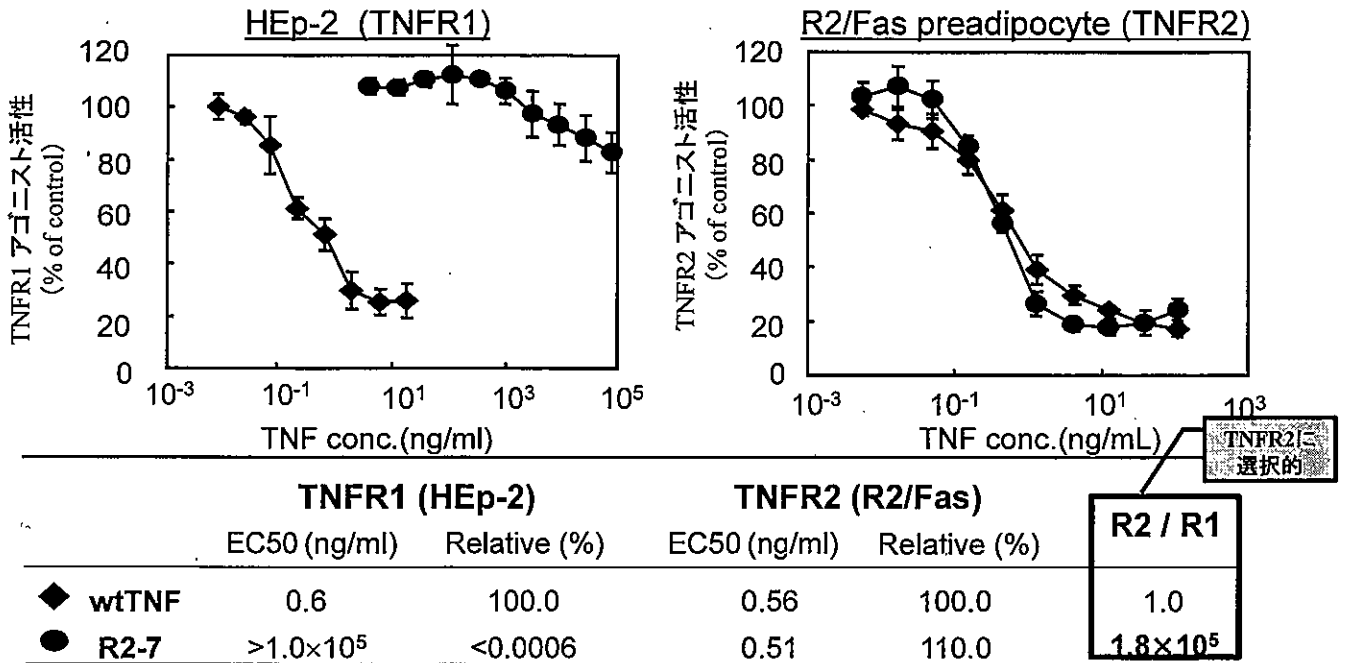
< TNFR2指向性アゴニスト 変異体 >



< これまでの関連業績 >

- ◆TNFR2が制御性T細胞を活性化
Co-expression of TNFR2 and CD25 identifies more of the functional CD4+FOXP3+ regulatory T cells in human peripheral blood. *Eur J Immunol.*, 40(4):1099-106, 2010
- ◆TNFR2を介して神経保護作用を発揮
TNFR2 - target for therapeutics against neurodegenerative diseases? *Adv Exp Med Biol.* 2011;691:567-73.
- ◆TNFR2が心筋保護作用に関与
Divergent TNF receptor-related remodeling responses in heart failure: role of NF-κB and inflammatory activation. *Circulation.*, 119(10):1386-97, 2009
- ◆TNFR2が自己免疫疾患の創薬ターゲットとして期待される
TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov.*, 9(6):482-93, 2010

【目的】TNFR2と病態との関連解明と画期的治療薬開発を目指してTNFR2指向性アゴニストを創出する



【結果】 選択性の高いTNFR2指向性アゴニスト変異体(R2-7)を見出すことができた

受賞 国際サイトカイン学会 2010 Milstein Award

論文成果: Abe Y. et al. Biomaterials (2011)

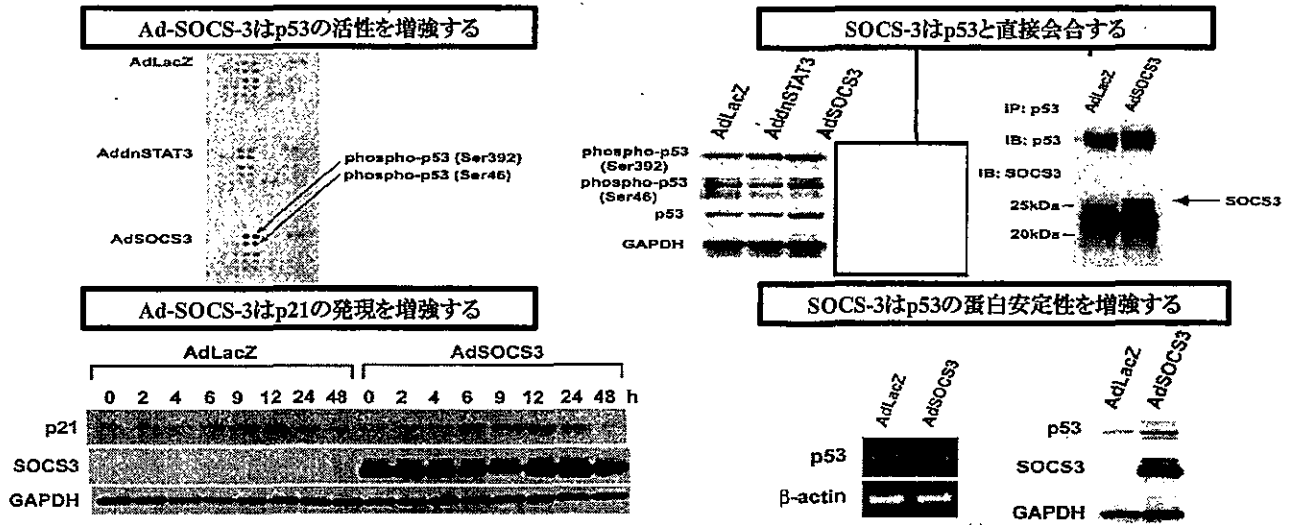
サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究

【研究のねらい】

厚労省所管の研究所が行うべき疾患(悪性胸膜中皮腫、難病などの希少疾患)に焦点を当て、常に実用化を視野に入れた研究を実施する。

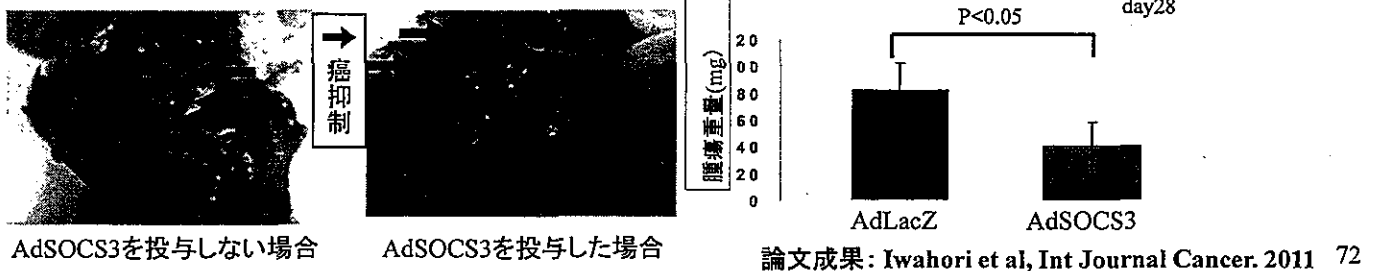
【H22年度の研究内容】

- 1) 癌、悪性胸膜中皮腫に対するSOCS分子の作用機序を検討し、Ad-SOCS3がJAK/STATシグナル伝達経路だけではなく、FAKやMAPKなどの他のシグナル伝達経路も抑制する事、および癌抑制遺伝子であるp53と直接会合し、p53の活性とタンパク質としての安定性を増強することを示した。
(Iwahori et al, *Int Journal Cancer*. 2011)
- 2) 上記作用機序により、Ad-SOCS3は、癌細胞株のみならず、ヒトの肺癌細胞においても増殖抑制効果を示すことを明らかにした。(投稿準備中)
- 3) 関節リウマチ患者の血清中で見出した糖タンパク質であるLRGが、リウマチのみならず、現在有効な診断および活動性マーカーがないクローン病や潰瘍性大腸炎の診断および活動性マーカーとなりうることを明らかにした。(Serada et al, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010.、投稿準備中)
- 5) 子宮内膜癌特異的膜抗原として、protein Xを同定し、protein Xに対する抗体が移植した子宮内膜癌細胞の増殖を抑制することを明らかにした。(投稿中)

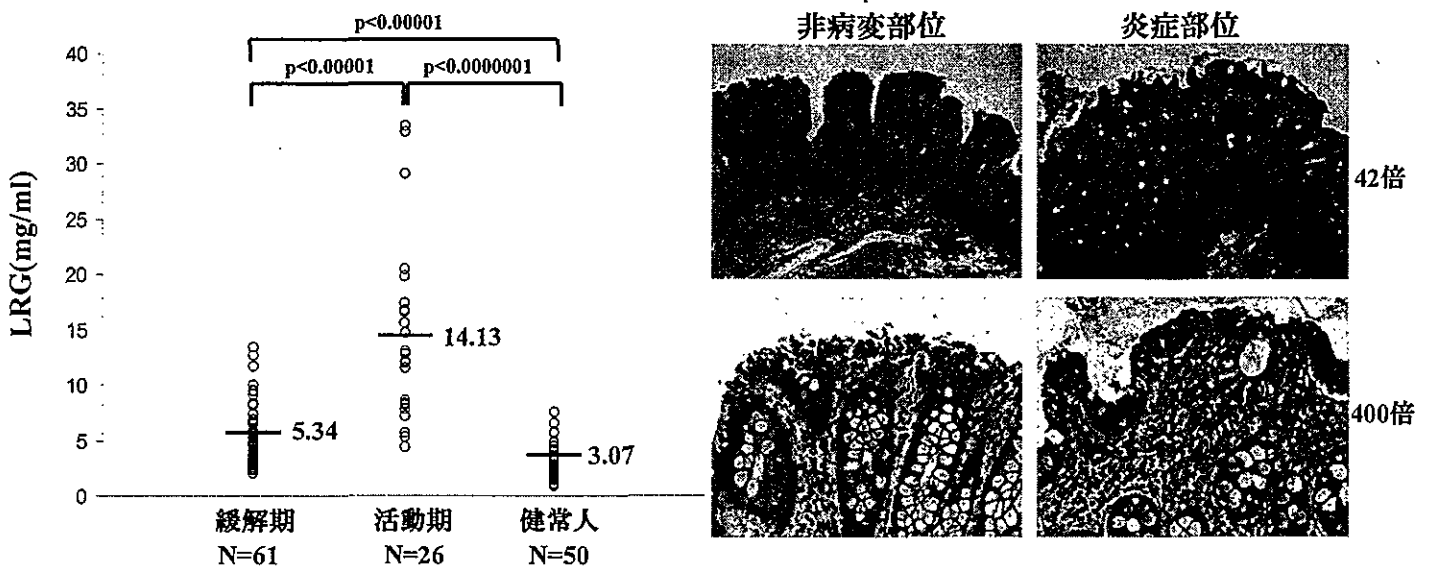


Ad-SOCS3はin vivoにおいて人の肺癌細胞の増殖を抑制する

AdSOCS3;胸腔に人肺癌細胞を 1×10^6 移植後、day7, 14, 21に 5×10^7 PFU投与、day28において腫瘍重量を測定

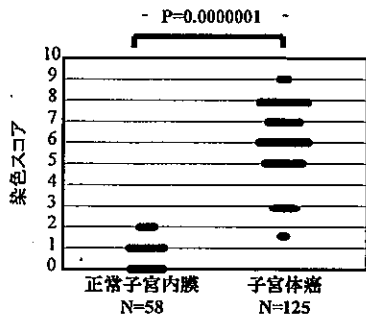


有効な活動性マーカーのない潰瘍性大腸炎患者血清中においてTLRG濃度は活動期で高値を示し、疾患活動性と強く相関する。



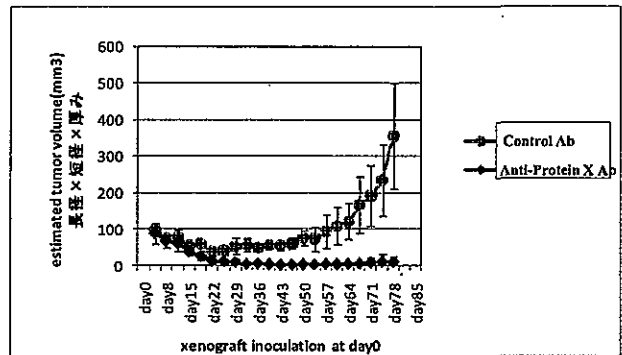
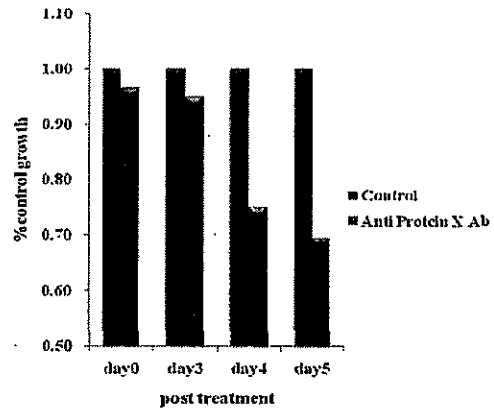
エーディア社と共同開発にて人ELISA kitを開発⇒本年、8月より東京医科歯科大学、大阪大学など10施設において臨床試験を開始する予定。

子宮内膜癌



Protein Xの発現は(1)正常子宮内膜と子宮体癌との間、(2)Stage間、(3) T1期における筋層浸潤の程度、(4)リンパ節転移の有無に有意さを認めた

染色スコアの基準: 染色の割合を0~3の4段階、染色の強度を1~3の3段階とし、それらをかいたもの(0/1/2/3/4/6/9)を染色スコアとした



投稿中

生物資源研究事業の概要

高水準の生物資源供給による研究開発支援

BT戦略大綱 (H14.12.6) 「生物遺伝資源の充実の重要性」

産業利用上極めて重要



産業競争力の基盤強化

医薬基盤研究所

生物資源の
・収集・確保
・品質管理
・情報管理

霊長類



霊長類の供給機能と
医科学研究機能を
併せ持つ国内唯一の施設
・高齢サル
・家族性疾患モデル 等

難病疾患試料



小動物

難病研究用生物資源の
収集・品質管理・安定供給を行う
国内有数の総合生物資源バンク
&
多様な情報の収集と発信を促進する
政策・倫理機能

培養細胞



薬用植物



薬用植物に関する
国内唯一の
総合研究施設
・バイオテクノロジー応用研究
・種苗供給
・栽培技術の指導 等

企業・研究者・研究機関による利用



2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

自己評定 A

数値目標

平成22年度から平成26年度までの5年間に於いて以下の数値目標を達成すること。

- ① 難病試料収集機関から、10疾患について80試料を収集し、研究資源化すること。
- ② 40種類の培養細胞を収集し、品質管理を実施し保存すること。
- ③ 培養細胞は供給件数約3,000件を達成すること。
- ④ 難病・疾患モデル小動物の開発研究として、5系統のモデル動物の病態解析、有用性評価を行うこと。
- ⑤ 難病などの疾患モデル小動物について、供給件数約25件を達成すること。

評価の視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等が適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。

研究を含めた各種業務の研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

76

(ア) 難病研究資源バンク

① 難病等の血液、組織、遺伝子資源の品質管理と収集保管体制の整備

- ・ 難病資源バンクで取り扱う難病等の研究資源の標準取り扱い手順書(SOP)を作成した。また、難病バンク専用の超低温フリーザー、液体窒素タンク等を鍵のかかる隔離された部屋に整備し、外部と遮断された専用のLANを構築し、標準手順書により寄託された試料の検定をおこなった。

② 難病研究資源の研究利用システムの構築

- ・ 収集を行う臨床研究者から提供交渉案件を24件受け、難病バンクの倫理審査に上がった案件は10件あり、承認8件、審査中2件であった。
- ・ 難病バンクに提供された症例数は HTLV-1関連疾患(聖マリアンナ医大)156症例(DNA及び血清)、多発性奇形症候群(慶応大学)2症例(DNA)の合計158症例である。その中でもHTLV-1関連疾患は国内患者が特異的に多く、国内における当該疾患に対する対応が特に注目されている貴重な資源である。また熊本大学より疾患患者3症例のiPS細胞が提供された。うちわけはDNA120件、血清56件、iPS細胞8クローンの合計184件であり、7疾患 184試料を収集し資源化を行った。
- ・ 難病バンクへの理解と協力を得るために基盤研難病バンク独自および難病バンクを構成する三機関連携のパンフレットを製作、難病関連シンポジウム等で3000部を配布。難病研究関係学会、全国難病・疾病団協議会においてブース出展等の広報活動に努め、2月20日には大阪で「難病研究と創薬」シンポジウムを開催した。

(イ) 細胞資源研究

- ・ 色素性乾皮症や再生不良性貧血などの難病患者由来細胞株を中心として70株の細胞について、品質管理を実施し、分譲できる細胞資源として整備した。
- ・ 保有登録細胞のウイルス汚染検査等を継続実施し、626株の検査を終了、56株にウイルス汚染が疑われる結果を得た。またこれらウイルス汚染検査の結果を細胞付加情報として公開し、研究者に情報提供した。
- ・ 培養細胞を3352 試料(内訳 (財)ヒューマンサイエンス振興財団からの分譲数3288、医薬基盤研究所からの分譲数64(高発がん性遺伝病患者由来細胞30、iPS細胞34))分譲を行った。

(エ) 政策・倫理研究

① 政策・倫理的課題の調査研究

- ・ 今年度は、営利企業としてバイオバンク事業を展開するドイツのIndivumed社の調査研究を行い、米国国立がん研究所と組んで採取試料の品質管理をしている理由が理解された。ただ、企業体とは言え、出資者の方針により収益を偏重しない方針で運営されており、英国バイオバンクの事例と酷似する。

② 国の医療研究センターとのデータベース拡充

- ・ 2011年1月の国立高度専門医療研究センター(NC)の所長副所長会議でバイオバンクWGが設立が行われ、厚生労働省全体としての疾患研究資源政策について議論された。
- ・ 基盤研が保有する公開可能なデータベースの総合化を図り、横断検索とLinkを有する総合データベースサイトを立ち上げた。

77

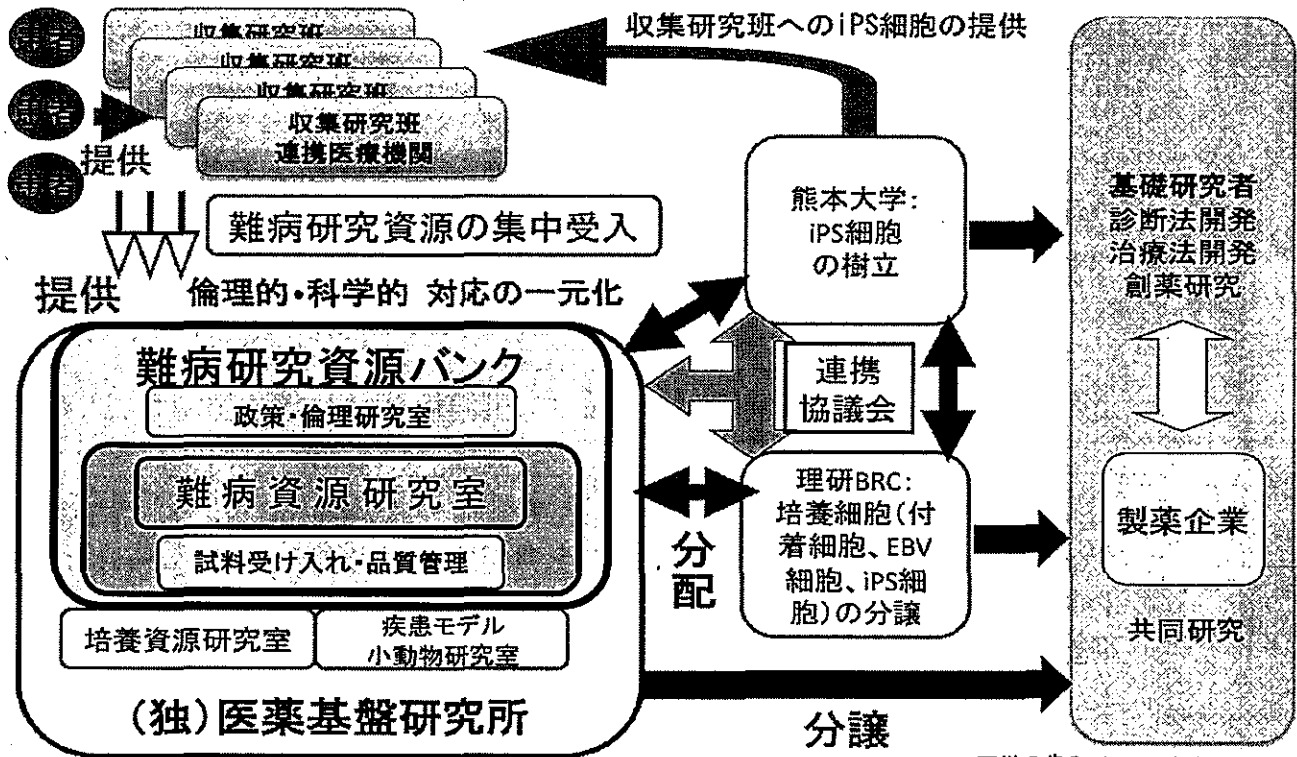
難病研究資源バンク

難病治療のキーとなる
難病資源の収集と分配を
着実に進める

厚労省科研費補助金事業

横断的基盤研究分野

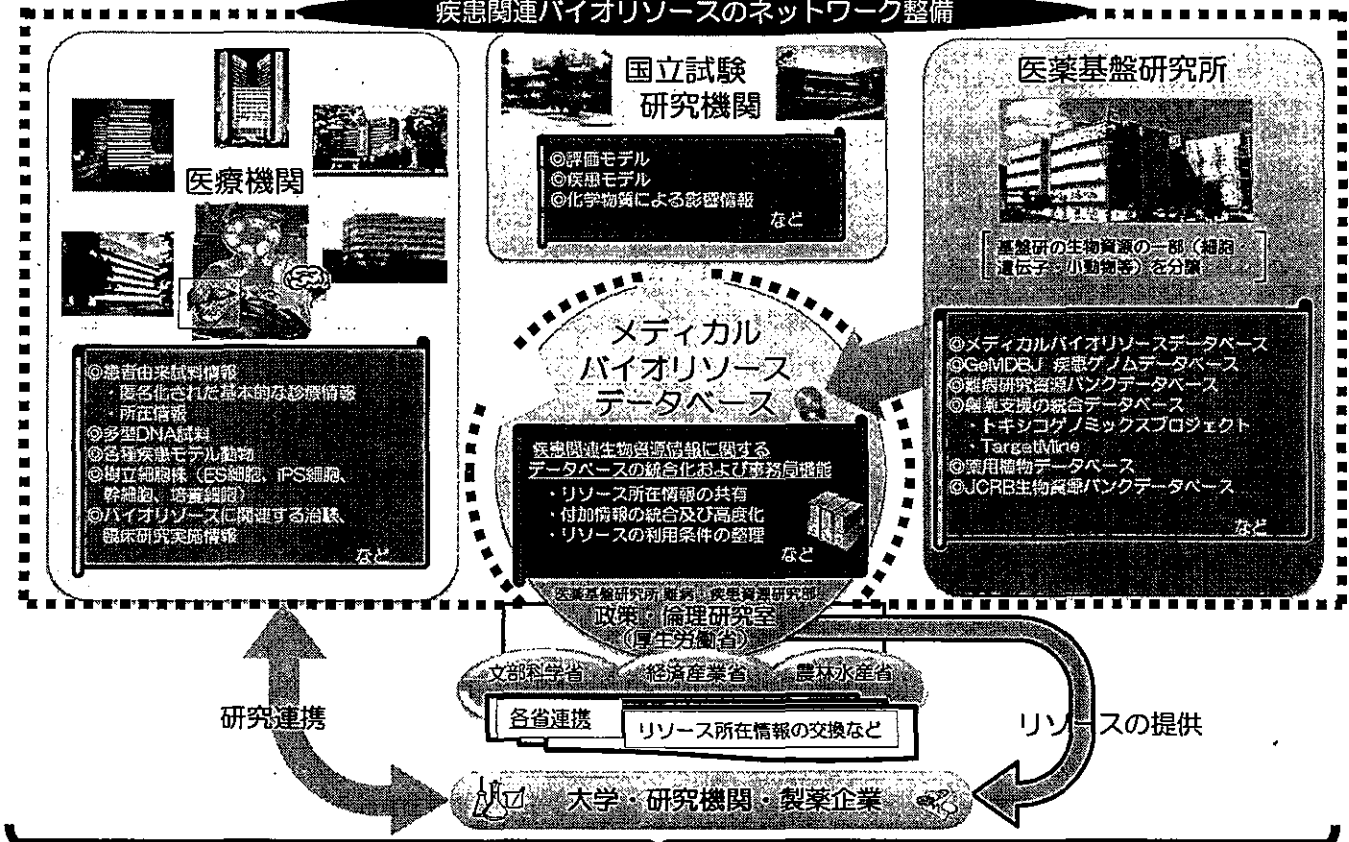
生体資料等の効率的提供の方法に関する研究



医学の歩み2011;236:682-688

メディカルバイオリソースデータベース整備構想

疾患関連バイオリソースのネットワーク整備



難病・疾患資源の所在情報の共有化による研究基盤の強化

難病資源の集積実績 (H23.3.31現在)

対応中の臨床研究班 (研究者)	24
倫理審査件数	10 (審査中含)
倫理審査承認件数	8
収集症例数	161
収集試料数	184
分譲可能試料数	182

疾患名	ゲノムDNA	血清	iPS
HTLV-1関連脊髄症	68	45	-
HTLV-1感染無症候性 キャリア	50	11	-
多発性奇形症候群 (2疾患)	2	0	-
糖原病 Type1b	-	-	2
Pelizaeus-Merzbacher病	-	-	3
ミトコンドリア病	-	-	3
	120	56	8

政策・倫理研究の活動実績

- [1] 国内外のバンク組織の運営についての調査研究を実施した
- [2] 海外規制文書の翻訳紹介
 - ・英国国立がん研究所の試料等移転文書(MTA)を翻訳し、英語併記で公開した
 - ・スウィールド生命倫理委員会の文書「ギブアンドテイクの精神:医療・研究における人体の利用」を翻訳公開した
- [3] バンクの収益性を調査研究
 - ・ドイツのIndivumed社では、出資者の方針により収益を偏重しない運営がなされている。それがバンク活動の大きなサポートとなっている
 - ・一方で、多くの検査業務を行って得た収益によりバンク事業を支えている
- [4] 国立医療研究センターとの連携とデータベースの拡充
 - ・国立高度専門医療研究センター(NC)の所長副所長会議でバイオバンクWGの設立が行われ、基盤研が厚生労働省全体としての疾患研究資源政策の議論に対して大きく貢献した
 - ・基盤研が保有する公開可能なデータベースの統合化を図り、横断検索とLinkを有する総合データベースサイトを立ち上げ公開した

細胞資源の収集・供給、高度な品質管理体制の確立

細胞培養・保存管理



生物資源業務に係る業績

生物資源の収集・維持管理に関する業績

生物資源の収集・資源化 年次目標数40細胞)

寄託細胞数 61細胞株 (H21:60細胞)
 資源化細胞数 70細胞株 (H21:61細胞)

研究現場のニーズに対応した資源の収集

登録細胞数: 1200細胞 (ヒト由来細胞704種 (58.7%))
 + 高発がん性遺伝病患者由来細胞2700種

【新規寄託細胞】

ルシフェラーゼ発現がん細胞株	43株	(担がんモデル動物を作製し、経時モニタリング可能)
正常ヒト皮膚由来線維芽細胞	13株	(同一個人由来の皮膚細胞、老化研究に有用)
ヒトiPS細胞株	4株	(無血清培養可能な細胞株)
アフリカミドリサル由来ES細胞	1株	(実験動物由来ES細胞、再生医療・移植研究に有用)

【新規資源化細胞】

ルシフェラーゼ発現がん細胞株	13株	(担がんモデル動物を作製し、経時モニタリング可能)
遺伝性疾患患者由来細胞(難病)	10株	(同一個人由来の皮膚細胞、老化研究に有用)
ハイブリドーマ	9株	(抗HBs抗体産生など)
ウイルス産生細胞	2株	(HTLV-1産生細胞など)
ヒトiPS細胞株	1株	(健常日本人皮膚由来細胞株)
その他	35株	

82

生物資源業務に係る業績

生物資源の保存、育成、品質管理等

基盤研からの直接分譲の準備開始

作製アンプル数 4523アンプル token:440 seed:1159 distribution:2924

(H21:1597アンプル token:211 seed:370 distribution:1016)

マイコプラズマ汚染検査 検査回数 170回 登録70細胞中18細胞で陽性(25.7%)⇒除染

(H21:検査回数 271回 登録60細胞中3細胞で陽性(5%))

ヒト細胞個別識別検査 検査回数 153回 クロスコンタミ確認2種

(H21:検査回数105回 クロスコンタミ確認4種)

ウイルス検査 検査細胞 71細胞株 (累計ヒト由来704細胞中626細胞終了(89%))

(H21:検査細胞 56細胞株)

資源情報(データベース等)

新規寄託細胞データ登録(61細胞)

細胞管理システムにより詳細細胞情報を入力

資源化細胞データ公開(70細胞)

資源化終了後HTML形式で細胞情報作成

⇒Webで公開

JCRB1379 [MKN45-Luc]	
Profile: Luciferase stably expressing cell line (MKN45 Human Gastric Cancer)	
Date accepted:	
Previous cell Number:	NH50634
Animal:	human
Sex and Age:	F 82-year-old
Scientific Name:	Homo sapiens
Case history:	stomach cancer, poorly differentiated adenocarcinoma

83

生物資源の提供に関する業績

年次目標3000アンプル

年次目標は十分に達成！！

HSより分譲(細胞)

3288アンプル
(H21:3238アンプル)

基盤研より分譲(難病細胞)

14件30アンプル
(H21:10件35アンプル)

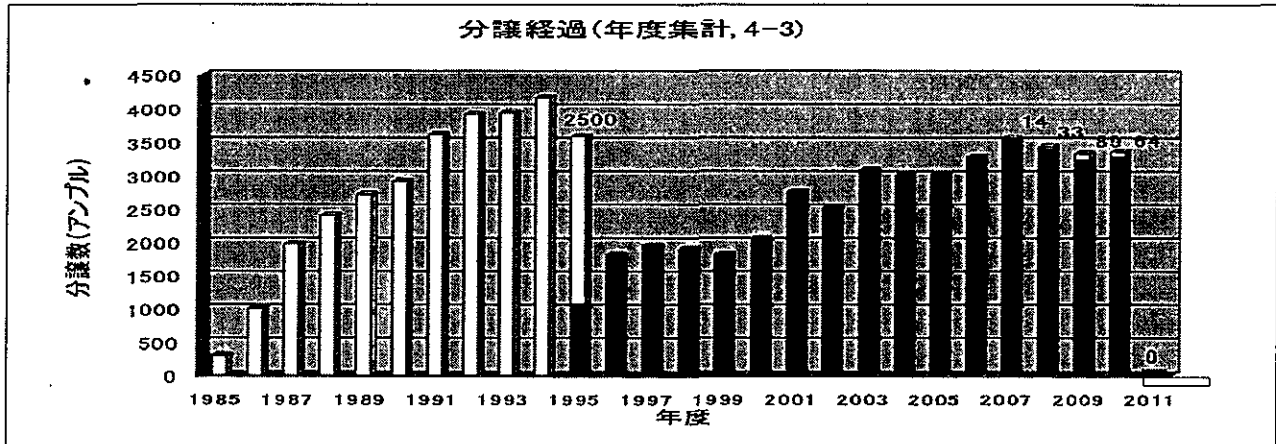
72万円

(ヒトiPS細胞)

18件34アンプル(企業:7件19アンプル)
(H21:28件54アンプル(企業:1件4アンプル))

170万円

⇒合計 190万円



84

情報提供

ヒト細胞認証試験の重要性に関する啓発
学会発表3回, リーフレット配布

⇒検査依頼増加(3倍)

細胞株誤認証、クロスコンタミネーションへの対応

細胞認証試験による

リスク管理の必要性

受託サービス(関連サービス)の実施状況

⇒合計 356万円

マイコプラズマ汚染検査 23試験36検体 157万円(1検体:43,680円)
(H21:21試験, 36検体 ⇒ 対前年度比100%)

ヒト細胞個別識別検査* 8試験26検体 120万円(1検体:43,680円)
(H21: 5試験, 7検体 ⇒ 対前年度比371%)

* 論文投稿規定となったこともあり、依頼が増加

細胞保護預かり** 14件236本 83万円
(H21:13件, 198本 ⇒ 対前年度比119%)

**3月14日震災対応アナウンス 問い合わせ1件、企業の二重保管依頼増加

大学・企業等による研究活動や行政施策等への貢献

マイコプラズマ否定試験
日本薬局方第十六改正における情報提供

疾患研究のための細胞コレクションの資源化ならびに品質評価法・特性解析法開発に関する研究(厚生労働科学研究)

現状: 国内細胞バンクに寄託される細胞の8%に検出される

国際的にも問題視されており、クロスコンタミネーションによる研究費損失は甚大

Cancer Res.をはじめとする論文投稿規程の変更 ⇒ その他の雑誌でも変更の動き

培養資源研究室では ・クロスコンタミネーション検査に関するデータベースの拡充 (ATCC、DSMZ、RCB、JCRBのデータを統合)、国際連携 ・論文投稿に向けたSTR検査の実施体制整備 ⇒ 3倍に増加

国際連携によるガイドライン策定に参画



ATCC® Standards Development Organization

Designation: ASN-0002

Authentication of Human Cell Lines: Standardization of STR Profiling

歴史、方法、データベースなど 非常に細かなガイドライン

論文成果: Nat Rev Cancer. 10(6):441-8(2010)

世界の細胞バンクに登録されている細胞の データベースを整備、検索サイトの公開

Int J Cancer. 126:303-4 (2010)

クロスコンタミ細胞のリスト公開

Cell line	Extant?	cell type	is really cell line	and really cell type	Reference
207	Extant?	pre-B cell leukemia	REI1 or OCBF-CEIA	pre-B cell or T cell leukemia	MacLeod et al. (1999)

ウィキペディア

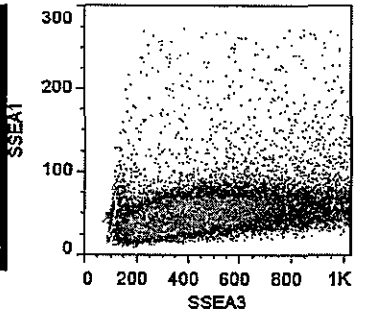
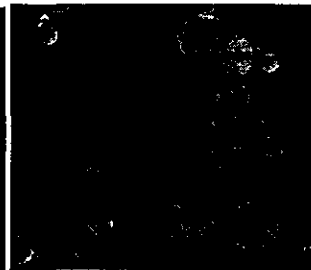
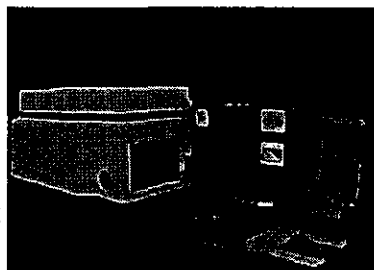
http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_contaminated_cell_lines

論文成果: Int J Cancer. 127(1):1-8 (2010)

86

ヒトiPS細胞等応用による新規細胞評価系構築のための基礎研究に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

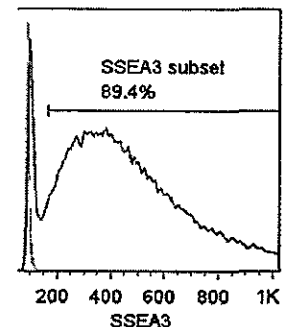
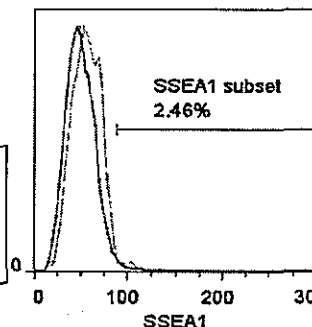
平成21年度 先端医療開発特区設備整備事業 スーパー特区 「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築」にて整備した マルチウェルイメージアナライザー



緑: SSEA3 赤: SSEA1 青: ヘキスト

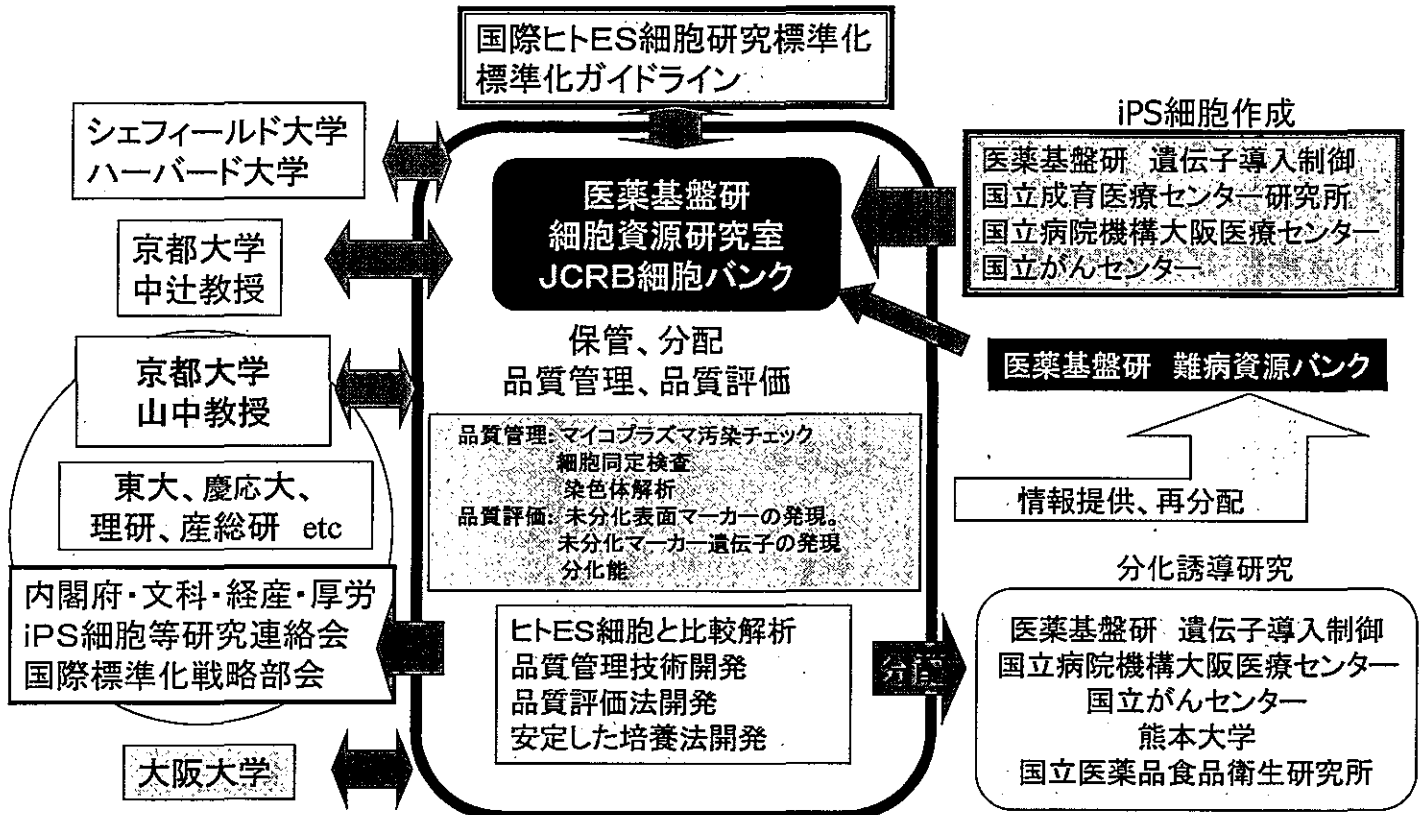
ヒト幹細胞の評価=フローサイトメトリーが一般 しかし、正確に評価できない。 海外: イメージアナライザーを使いつつある。 =ヒトiPS細胞資源化の上で必要な技術

免疫染色後、イメージアナライザーで画像取得。 データ変換、さらに、フローサイトメトリーでの解析ソフトにより解析=応用可能なソフト 世界初の技術開発



免疫染色による定量的解析が可能となった。 フローサイトメトリーよりも正確性が向上。 →iPS細胞資源化SOPへ

新規毒性評価系構築体制におけるJCRB細胞バンク(当研究室)の役割



疾患モデル小動物研究室

2. 生物資源研究 (1) 難病・疾患資源研究

(ウ) 疾患モデル小動物の開発研究

① 新たな難病・疾患モデル動物の開発と病態解析と有用性評価

- 心筋症モデルのマウスおよびハムスターの心臓蛋白質において正常心臓と比べて55kDa付近に抗O-GlcNAc抗体に強く反応する蛋白質を見いだした。このことは心筋症では蛋白質の翻訳後修飾の一種であるO-GlcNAc付加が亢進することを示している。
- 変形性膝関節症モデルマウスについて病理、遺伝解析を行い、本モデルマウスは、X線検査で生後4ヶ月より発症、1年でほぼ100%発生、ヒトと同じメスに多い(♀:♂=7:3)。各種マーカー遺伝子を用いた解析で、第2染色体paとbpとの間に存在する単一の新たな劣性遺伝子を発見、マイクロアレイ等を用い関与する遺伝子を絞った。また、より創薬研究に使いやすい形のコンジュニックマウスの作成を行った。

② 繁殖困難な自然発症疾患モデルマウスの生理工学技術の開発

- 繁殖能力が低く系統維持が困難な自然発症疾患モデルSCGマウス(急速進行性糸球体腎炎の唯一のモデル)の繁殖学的特性を解析し、体外受精は困難であるが自然交配由来の胚を凍結・融解・胚移植して産仔を得ることに成功し、産仔の病態発現を確認し、供給可能とした。
- 実験動物研究資源バンクとして、自然発症網膜変性症などの難病・創薬研究用モデルマウスを新たに22系統収集し、マウス系統を41件(うち、海外6件)分譲し、267件のマウス胚・精子保護預かりなどのサポートサービスを行った。

③ 難病等ヒト疾患組織の長期維持用マウスの開発と創薬への応用

- ヒト組織の生きたままの(再生可能な)永久保存法の開発を行い、予備試験として10年以上前に凍結した5例のヒト腫瘍組織、胎児組織の再生・再移植に成功した。
- 平成22年度より新規開始した複数企業との共同研究である「創薬等モデル動物研究プロジェクト」として、ヒト臨床がん組織115症例、正常組織20例をSuper-SCIDマウス等に移植し、創薬・安全性評価に利用するための研究を行った(Mutat.Res.,2010)。また、医薬品等の次世代影響検出システム確立のため、マイクロサテライト突然変異検出法を確立した(Mutat.Res.,2008)。
- 日本原子力研究開発機構-医薬基盤研究所共同研究「Super-SCIDマウスによるレーザー駆動陽子線の臨床実証試験」(リサーチトライアングルプロジェクト)として、レーザー駆動による超小型、安価な陽子線照射装置によるがん治療装置の有効性比較実証の予備試験を、ヒト中皮腫細胞を用い実施し、強い腫瘍増殖抑制効果を証明した日本発、世界発の成果である。

本研究所における疾患モデル動物開発の特色ある点

(1) 疾患モデル動物開発

- ☆政策的に重要な難病などに特化して開発
- ☆所内、国研、大学、民間企業など、創薬を目指した幅広い共同研究を実施

疾患モデル動物

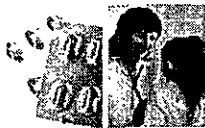


(2) 実験動物バンク事業

- ☆疾患・創薬研究用疾患モデルに特化
 - とくに独自の自然発症疾患モデルをもつ
- ☆厚生労働省傘下のナショナルセンター等と連携
- ☆保護預かりなどユーザーニーズに対応
- ☆迅速できめ細かな対応



医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ



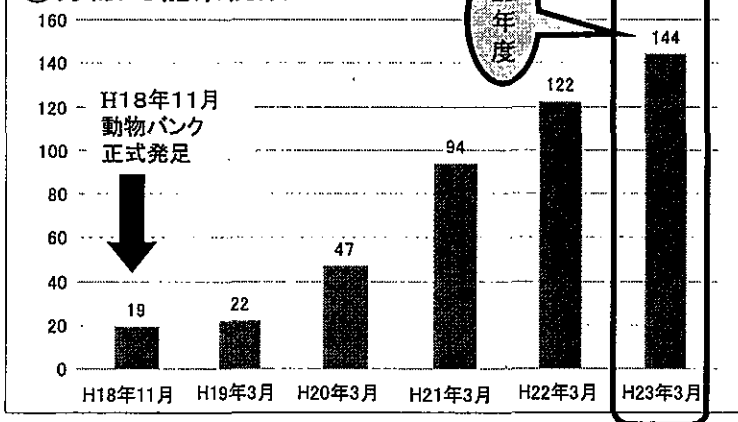
☆医薬品開発の促進
☆難病治療の促進



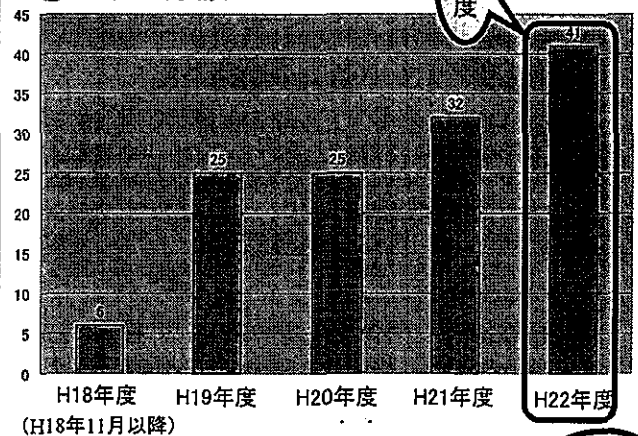
国民の健康維持推進へ

小動物資源の収集・供給、各種サービスの実施

① 分譲可能系統数



③ マウス分譲



② 寄託件数

寄託系統数 : 22
資源化系統数: 22

④ 実験動物サポートサービス

実験動物サポートサービス	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度
マウス凍結胚・精子の保護預かり(継続分含)	16	24	62	138	165
胚凍結	0	6	4	32	39
精子凍結	6	1	6	23	37
凍結胚からの生体作出	3	4	2	20	24
凍結精子からの生体作出	2	0	0	1	2
合計	27	35	74	214	267

22年度
約25%増
(昨年度比)

難病・疾患モデル小動物の開発研究

◎ライソゾーム病モデル開発

難病のGM1-ガングリオシドーシスの新規治療法(ケミカルシャペロン)開発研究
 昨年度までに開発したヒト乳児型変異β-Gal(R457Q)マウス2ライン(Tg/KO, ヒト型マウス)の病態解析を行い、1ラインが神経症状を呈する発症モデルであることが判明し、薬効評価系として期待される。(共同研究先:国際医療福祉大、鳥取大)
 論文成果:J Biochem. 2011. J Neurochem 2011(in press). Hum Mutat 2011(in press).

◎新規プリオン病モデル開発

昨年度までに作製したプリオンの感染成立に関与すると考えられる分子Peripherinの過剰発現マウスを用いたプリオン感染実験の結果、プリオン蓄積の早期化がみられ、新たなプリオンバイオアッセイ系として期待される。(共同研究先:国立感染症研究所)

◎てんかんモデル開発

ddYマウスから新たに開発した、自然発症てんかんモデルマウスの病態解析として脳波測定を開始した。系統化に成功した。(共同研究先:日本獣医生命科学大学)

◎心筋症モデル(論文成果:Proc Jpn Acad Ser B, in press, 2011.)、腎疾患モデル、周産期疾患

◎その他の共同研究(括弧内:共同研究先)

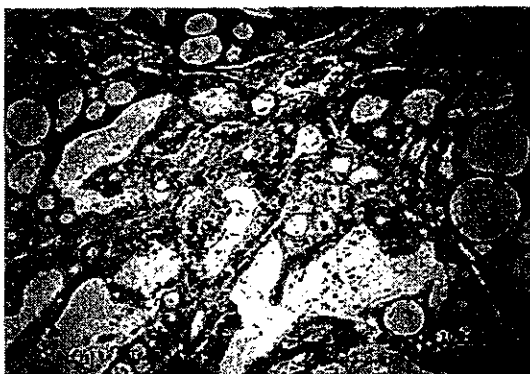
- ①がん関連Tgマウス3系統の作製と病態解析(プロテオームリサーチプロジェクト)
- ②新規SIK KOモデルマウスの作製(代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト)
- ③脊髄小脳変性症モデルマウスの体外受精による効率的生産による病態解析(代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト、大阪大学、近畿大学等)
- ④血管病モデルマウス作製(国立循環器病研究センター)
- ⑤血液難病モデルマウス作製(国立感染症研究所)
- ⑥急速進行性糸球体腎炎自然発症モデルマウスを用いた治療実験(千葉大学)
- ⑦アルツハイマー病・糖尿病合併モデルマウスの病態解析を行った。(大阪大学)
 論文成果:Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010. Current Aging Science. 2011 (in press).
 国内・国際特許出願中。
- ⑧疾患モデルマウスの尿メタボローム解析(産総研)

ヒト組織の生きたままの(再生可能な)永久保存法の開発

膵臓がん

4代目

Exp. 175 PK-1 1991.12.16. 10:15
 典型的なDuctal Adenocarcinoma.
 Mucinous M 28y PK P2H2Nx

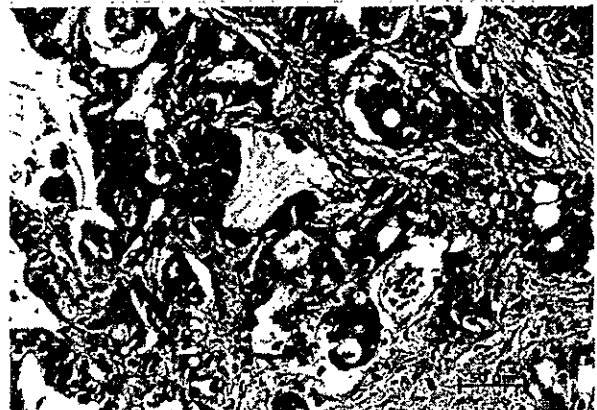


原発巣

→ 【1992年12月30日】凍結保存



【18年後】凍結保存組織の移植・再生・増殖に成功！！



2. 生物資源研究
(2) 薬用植物

自己評定 S

数値目標

平成22年度から平成26年度までの5年間に於いて、以下の数値目標を達成すること。

- ①植物組織培養技術を駆使し、人工環境制御下(薬用植物ファクトリーでの生産に適した高品質・高生産性の薬用植物品種2種の育成を行う。
- ②重要度の高い薬用植物2種のEST(Expressed Sequence Tag)ライブラリーを構築する。

評価の視点

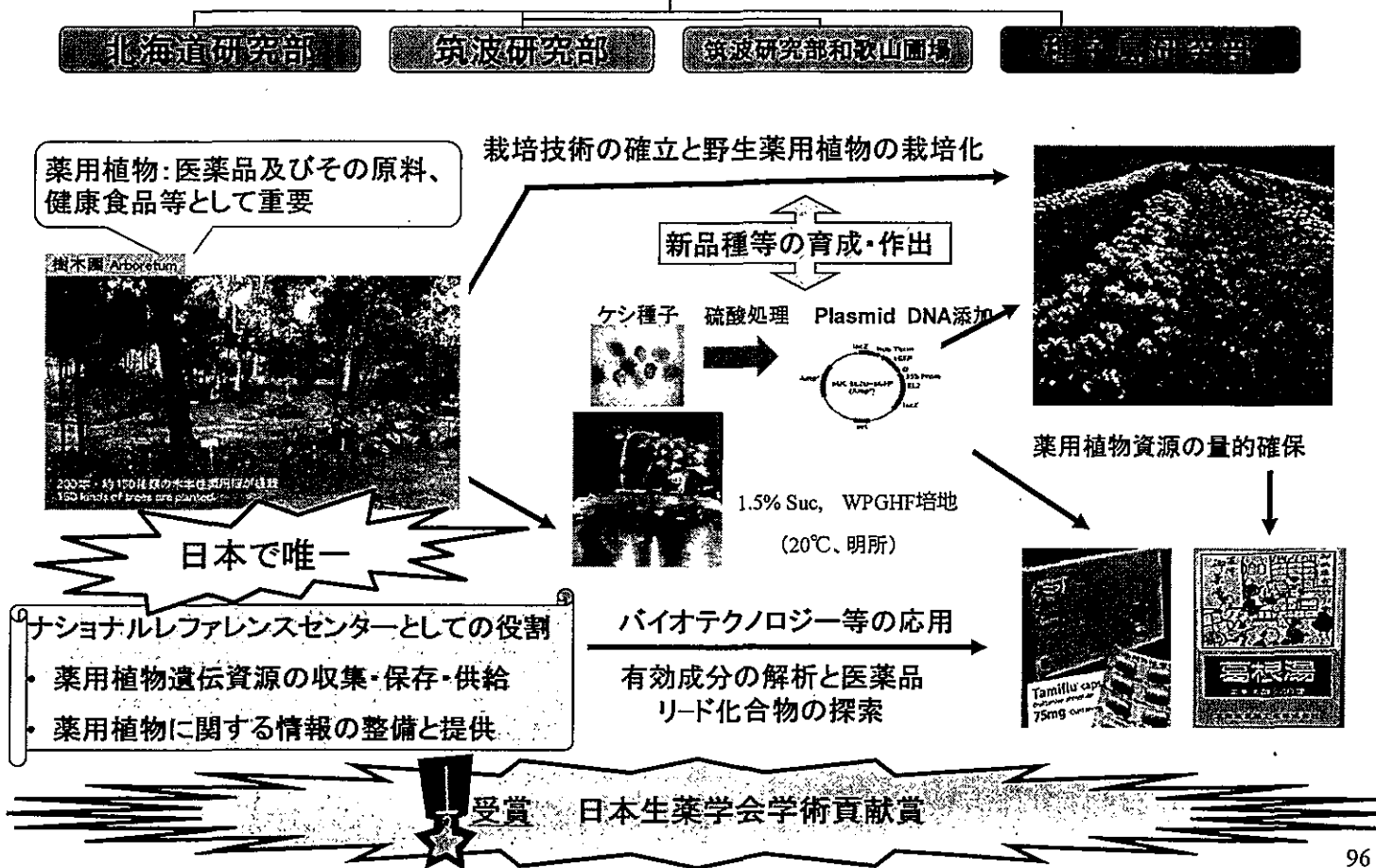
生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等が適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。
重要な国家資源の確保の観点で他研究機関と差別化できる実用的な研究成果となり、研究を含めた各種業務の成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 薬用植物等の保存、資源化、戦略的確保及び情報集積、発信に関する基礎的研究

- ・ハトムギ「北のはと」の商業生産地(土別市や道南地域等、合計10.2ha)への栽培指導を行い、これまで最高の24tの収穫物が得られた。
- ・リン酸肥料の効果を検討し、多量施用により増収することを明らかにするとともに、ハトムギの品種識別法を開発する目的で国内外に流通するハトムギ16点を収集し、この中で「北のはと」他7系統について、葉緑体DNAの3領域の部分配列を決定した。
- ・11種類のソロモン諸島産の植物エキスを作成し、その抗リーシュマニア活性を検討した。その結果、2種類のエキスに強い活性を見出した。また種子島で育成されたリュウゼツラン科の*Furcraea foetida*を14部位に分けてその抽出エキスに関して抗リーシュマニア活性を検討した結果、花序(主軸)、むかごなどの部位に強い活性を見出した。ペルー産生薬 *Chinchilcuma (Mutisia acuminata)* のメタノール抽出エキスから、8種類の活性化合物を単離し7種類の構造を現在までに確定した。また、脂肪細胞に対する活性を9種類の生薬の水およびメタノール抽出エキスに対して行い、ショウマに強いGPDH活性があることを見出した。

(イ) 薬用植物等の保存、増殖、栽培、育種に必要な技術並びに化学的、生物学的評価に関する研究開発

- ・薬用植物ファクトリー研究対象植物として、ウラルカンゾウ、ホソバオケラ、オケラを選定した。ウラルカンゾウについては、閉鎖型植物工場での約1年間の栽培で、日本薬局方規格値グリチルリチン酸2.5%以上を示す優良クローン4系統の育成に世界で初めて成功し特許を出願した。ホソバオケラおよびオケラについては、無菌培養物の育成と組織培養による増殖法の検討を実施し、得られた培養苗を用いた植物工場内での養液栽培を開始した。
- ・ESTライブラリー構築のため、total RNA試料をケン優良系統より調製し、完全長cDNAライブラリー構築、次世代型シーケンサーによるシーケンシングおよびデータ解析に供した。



薬用植物資源の収集・維持管理に関する業績

- 薬用植物の栽培・維持と種子交換・保存用種子の採取
約4,000系統の植物を栽培・維持し、種子交換・保存用として1,082点(野生種子:540点, 栽培植物種子:542点)の種子を採取・調製
- 種子交換による薬用植物種子の収集
オトギリソウ属315点, ケシ属199点, カンゾウ属31点, ゲンゲ属87点, ミシマサイコ属65点, 乱用や健康被害等が懸念される植物種子66点等を含む1,573点を収集
- ソロモン諸島の有用植物資源調査に伴う植物の収集
植物体として114点, 種子として15点の植物を導入
- 薬用植物資源の提供実績
種子交換業務の実績
種子交換目録(Index Seminum 2010)を、397機関(62ヶ国)に送付
種子交換目録に基づく種子の請求数は1,184点, 内1,147点(81機関)の種子を送付
種子交換以外での薬用植物資源提供実績
大学, 公的研究機関等に対して, 種子82点, 植物体66点, 標本6点, 分析用サンプル242点を供給した
- 「麻薬関連植物に関する講習会」の開催
講義と植物観察からなる2時間の講習会を8回開催: 参加者132名(11団体)
アンケート結果: 総合評価 とても満足+満足: 92%

生物資源研究に関する成果

1. 薬用植物資源の新品種育成に関する研究[区分A]

中期計画到達目標:新しい薬用植物品種を育成し、国内普及を図るとともに、新規品種識別法及び品質評価法に関する研究、開発を行う

1)ハトムギ新品種「北のはと」

2007年3月15日 品種登録(No.15003)

2008年:国産生薬(株)が利用権を有償で取得して商業生産を開始(約 8 ha)



2010年度の生産・試験栽培

生産栽培(10.2 ha, 24 t)
(士別市 3.2 ha, 東川町 0.3 ha,
八雲町 6.3 ha, 壮瞥町 0.3 ha,
豊浦町 0.15 ha)



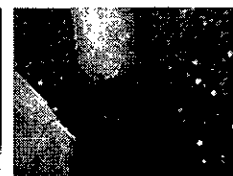
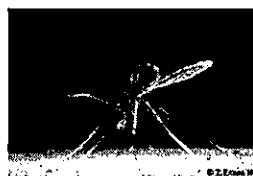
試験栽培(0.3 ha)
(滝川市, 洞爺湖町)
(種子島研究部)

アルビオン化粧品
「北のはと」エキス配合
スキンコデショナー
2011年4月18日発売

外国産未利用植物資源からリーシュマニア治療薬の開発研究

リーシュマニア症 Leishmaniasis

- ✓南米など熱帯地方に広く分布する感染症(全世界に1200万人の患者)
- ✓早期に撲滅すべきWHO指定六大熱帯病の一つ
- ✓主に途上国に蔓延し、当該国では社会問題化



問題点

- 1) 既存の治療薬が高価、長期間投与必要(注射剤)で強い副作用あり
- 2) 発展途上国の患者は治療を受けにくい

解決策

創薬資源を分布域の植物に求めることで、安価で副作用の少ない薬剤を提供

(1)平成22年度スクリーニング結果

ソロモン産植物 11種類
種子島研究部育成植物
Furcraea foetida 14部位

MLC (Minimum Lethal Concentration)	
50 μg/ml	2 種類
100 μg/ml	1 種類
200 μg/ml	5 種類

(2)平成22年度活性化化合物探索研究結果

ペルー産生薬 *Chinchilcuma* (*Mutisia acuminata*) のメタノール抽出エキスより8種の活性化化合物を単離し、7種の構造を確定した

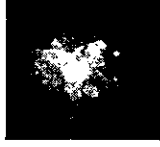
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 58 (8), 1047-1050 (2010).

閉鎖型植物生産施設に適した有用物質生産植物の開発研究(セリバオウレンに関する検討)


栽培条件に用いたセリバオウレン系統

- ・セリバオウレン非組換え体(野生株)

不定胚



→ 再分化




植物体

・セリバオウレン組換え体


生合成能の改変を目指して、ベルベリン生合成の鍵酵素の遺伝子の過剰発現ベクターを導入

- ・栽培19カ月においてすべての組織において、**導入遺伝子の発現量↑**
- ・すべての組織において、**berberine含量↑**
- ・野生株に比べて**生育が遅い傾向**
- ・野生株に比べて不定胚が**再分化しやすい**

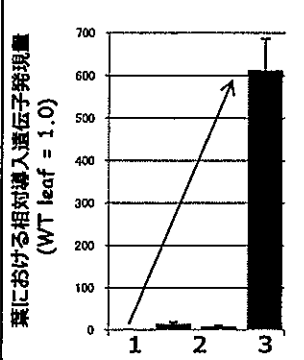
不定胚



→ 再分化

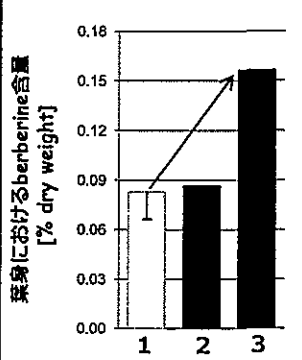


植物体



葉における相対導入遺伝子発現量 (WT leaf = 1.0)

系統	相対発現量
1: 野生株	1.0
2: ベクターコントロール	~1.0
3: 組換え体	~600



葉身におけるberberine含量 [% dry weight]

系統	berberine含量
1: 野生株	~0.08
2: ベクターコントロール	~0.09
3: 組換え体	~0.16

1: 野生株, 2: ベクターコントロール, 3: 組換え体

Biological & Pharmaceutical Bulletin, 投稿中

ウラルカンゾウ水耕栽培システムの開発

鹿島「甘草」の水耕栽培に成功 遺伝資源の国内確保に道

(10月25日 18:00)



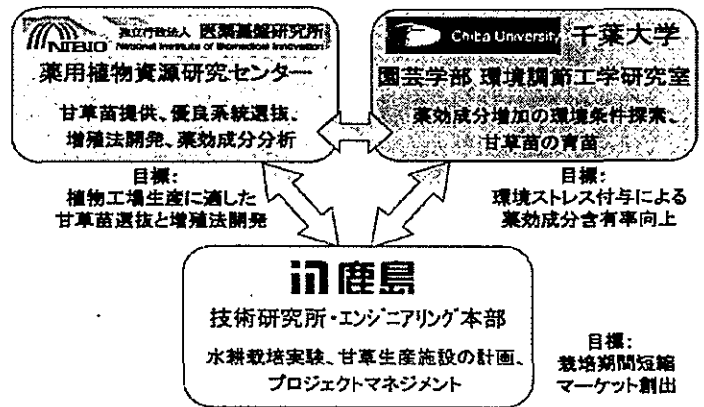
ゼネコン大手の鹿島は28日、漢方薬などに広く使われる薬用植物「甘草」の水耕栽培システムの開発に成功したと発表した。国内使用量の100%を輸入に頼っているが、医薬品開発に有用な遺伝資源の国内確保に向けた一歩になりそうだ。

医薬品研究所薬用植物資源研究センター(茨城県つくば市)が鹿島の提供や栽培法開発を担い、千葉大が有効成分を蓄積できる条件の研究などを行った。鹿島は「産薬化の可能な薬用植物の水耕栽培システムの開発は国内外でも初めてではないか」としている。

甘草は根に主な有効成分が含まれるが、肥料の入った水で栽培すると根が太くなりにくいのが課題だった。新システムでは、栽培中に適度なストレスを加えることで根の生育を促すことに成功。害虫や病気などの心配がない植物工場で、日照、気温などを最適にすることで、畑では4年ほどかかる収穫までの期間を1~1.5年に短縮できた。

日本の輸入量は2008年度で約1700トン。約3分の2を占める中国は近年、資源保護の観点から採取を制限し、安定供給への懸念が高まっている。鹿島は1~2年後の実用化を目指している。

産学官の強力な連携により開発成功！！



意義

- 日本の漢方薬のほとんどで使用
- 甘草はほとんどを中国から輸入
- 資源ナショナリズムが高まる中、重要な成果

【300日 栽培の状況】

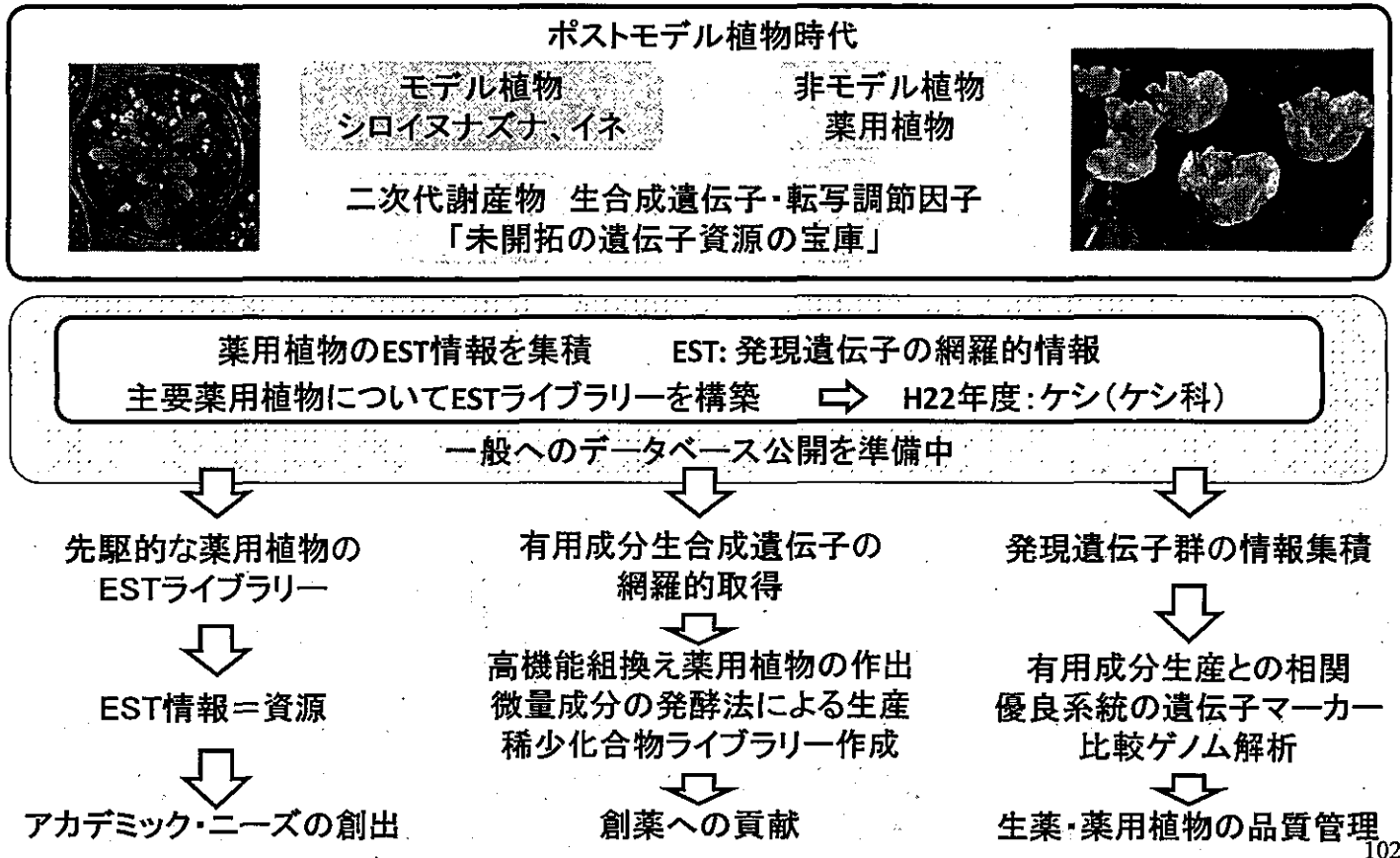


水耕栽培

土耕(簡栽培)

☆上記のプレスリリース以外、平成23年2月までにテレビ、新聞、専門誌等で30件以上が掲載された！！
 ☆特許出願(2件共同出願「鹿島建設 産薬研」)
 ①特願2010-250701「薬効栽培システム及びその栽培方法」
 ②特願2010-259700「カンゾウ属植物株及びカンゾウ属植物培養方法」

薬用植物資源のより高度な活用：薬用植物ESTライブラリーの構築



各種共同研究並びに社会的貢献事業の実施状況

- 共同研究(医薬基盤研究所内)
 - 代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト、共用機器実験室
- 共同研究(外部機関)
 - 国立医薬品食品衛生研究所、北海道立衛生研究所、北海道大学、北海道医療大学、旭川医科大学、兵庫大学、産総研、千葉大学、徳島文理大学香川校、慶應大学薬学部、金沢大学、岐阜薬科大学、富山大学和漢医薬学総合研究所、昭和薬科大学、東京理科大学
- 共同研究(企業)
 - 北海道研究部: 5社、筑波研究部: 2社、種子島研究部: 5社
- 連携大学院: 東京理科大学薬学部(申請段階)
- 一般公開(筑波研究部: 参加者117名、種子島研究部: 参加者50名)
- 薬用植物フォーラム2010の開催(つくば市、参加者約180名)
- つくばちびっ子博士の開催(筑波研究部: 参加者40名)
- 薬用植物資源研究センターの研究紹介(つくばエキスポセンター)
- つくばエキスポセンターイベントの開催(筑波研究部: 参加者約25名)

2. 生物資源研究
(3) 霊長類

自己評定 A

数値目標

中期目標期間最終年度までに、遺伝的背景の明らかで、かつ特定感染微生物非汚染(SPF)よりも更にクリーンな高品質研究用カニクイザル100頭の供給体制を確立する。

評価の
視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等が適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。霊長類を用いた研究成果がヒト疾患の病態解明や予防・治療研究に寄与し、研究を含めた各種業務の成果を学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

- ・育成ザルの供給については、共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として、192頭を供給した。
- ・1,600頭の繁殖・育成群について、微生物学的・生理学的モニタリングを行い、供給ザルの品質管理を実施した。

(イ) 霊長類を用いた医科学研究の推進

- ・医学研究用霊長類リソース開発として、カニクイザルのSPF化を促進しており、今年度(12月時点)は人工保育および隔離飼育を行うことによりSPF個体を508頭に拡大した。
- ・カニクイザルの卵巣をまるごと凍結保存しその卵巣を個体に移植した結果、5例中4例で月経周期の回帰をし、3年経過した現在においても3例の月経周期が継続していることを内分泌学的に確認した。
- ・妊娠カニクイザルを用いて周産期における風疹ワクチンの影響を検討した。妊娠カニクイザルに風疹ワクチンを皮下接種したところ、一例では胎児から、また解剖した全ての母体において複数の臓器やリンパ節から風疹ワクチンを検出した。風疹ウイルスのカニクイザル感染系の確立は世界で初めてである。
- ・前年度に確立した*in vitro*軸索輸送障害モデルを用いた検索の結果、軸索輸送モーター蛋白の機能低下は、ニューロフィラメントの蓄積を伴う神経突起の腫大化と、神経伝達物質の輸送停滞を引き起こすことが明らかとなった。この結果、加齢に伴う軸索輸送の低下は、原因蛋白アミロイドβの蓄積のみならず神経伝達障害を引き起こすことからアルツハイマー病の発症起因となる可能性が示唆された。
- ・サルへ移植可能な多能性幹細胞に関する研究として、単為発生胚胞の樹立および性状解析を行った。3個の単為発生由来胚盤胞から1株のES様細胞を得た。その株において未分化マーカーの発現を確認した。
- ・胎児肝細胞および新生児皮膚細胞から樹立したiPS細胞の解析では、未分化マーカーの遺伝子発現が確認された。導入された遺伝子の3因子あるいは4因子が組み込まれており、それらのほとんどはサイレンシングされていることが認められた。

霊長類医科学研究センターのミッション

我が国唯一の医学実験用霊長類センターとして霊長類を用いた個体レベルから遺伝子レベルまでの医科学研究を推進し、さらに霊長類研究リソースを総合的に整備・維持・供給するシステムを構築することにより、創薬・医科学研究に貢献する。

高品質医科学研究用霊長類

多目的/高品質サルの供給
 ・SPF以上にクリーンかつ年齢、履歴、家系、検査値などの個体情報が明らかなサルの供給
 ・妊娠ザル、胎児、高齢ザルなど特殊なサルの供給

技術と情報の提供
 ・繁殖育成技術
 ・高品質化技術
 ・個体情報データベース



動物福祉への配慮

霊長類を用いた医科学研究

自然発症疾患モデル開発
 ・網膜黄斑変性症、高脂血症などの家族性(遺伝性)疾患モデル
 ・アルツハイマー病、子宮内膜症、心疾患、などの疾患モデル

実験誘発疾患モデル開発
 ・感染症、循環器疾患等

基盤技術開発
 ・幹細胞研究、生殖工学技術等



高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

高品質カニクイザルの生産: SRV/D排除によるSPF化

SPF個体の推移

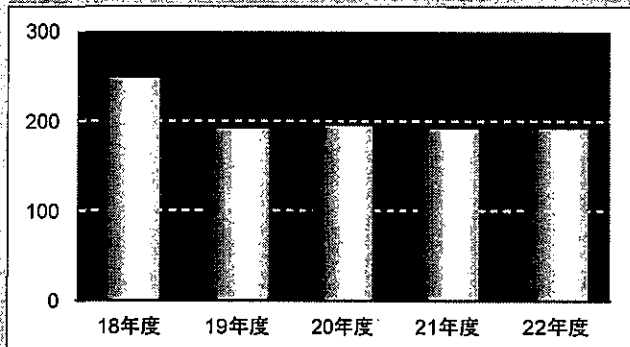
18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
192	199	342	401	508

離乳時におけるSRV/D非感染個体 (SPF) の抽出

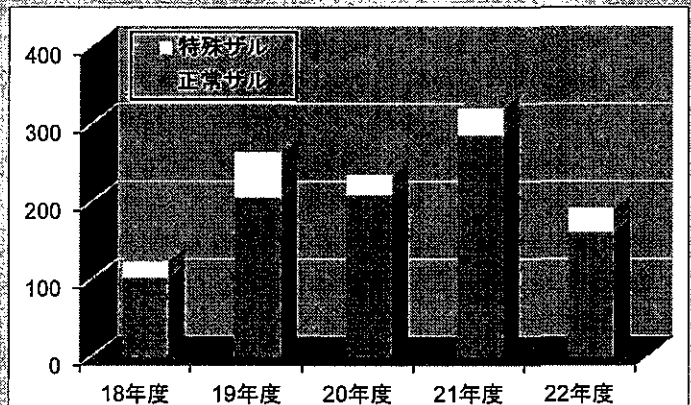
総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
107	10(9.3%)	97(90.7%)

高品質カニクイザルの生産効率がアップした！！

各年度別のカニクイザル生産頭数



各年度別のカニクイザル供給頭数

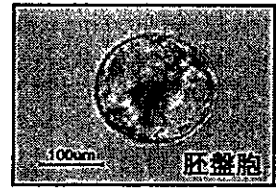


カニクイザルの安定供給を達成！！

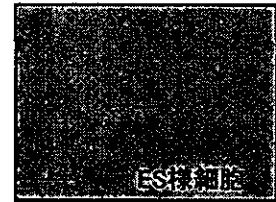
カニクイザル雌性単為発生胚由来ES細胞株の樹立 — 多能性幹細胞の樹立 —

カニクイザル単為発生卵の体外発生成績

	前核期	2細胞	8細胞	桑実胚	胚盤胞
単為発生	64	61 (95.3%)	43 (67.2%)	25 (39.1%)	3 (4.7%)



↓ 1株の樹立



未分化マーカーの発現



テラトーマ形成能の確認

雌性ゲノムのみを持つES細胞を樹立

完全に同一個体からのES細胞、iPS細胞の樹立
が可能となった！！

第52回日本哺乳動物卵子学会

カニクイザル心筋梗塞モデルを用いたテネインCのイメージング

モデルの病態評価

Pre Post

健康3日の
Gd-DTPAによる遅延造影MRI

遅延後にて、心臓の腔内側の腔壁に高信号(白矢印)が認められた。
また、心臓にも高信号ながら高信号帯(白矢印)が認められ、腔壁は正常範囲の増強を呈している状態が観察された。

Pre Post

高遅延にて、左心房室壁と左中隔肉壁に高信号帯が認められ(白矢印)、
心臓の腔内増強はNo.1に比べNo.2が高い事が観察された。

MIBI
SPECT

明瞭な高信号が観察され、正常なモデルと考えられた。

MIBI
SPECT

広範囲高信号が観察され、正常モデルと考えられた。

SPECT



病理組織学的解析

【正常】
【左室肉壁+洞隔増強】
【洞隔壁】
【正常】

比較画像
MIBI
SPECT

※TnC免疫染色

SPECTによるテネインC(TnC)のin vivoイメージング

¹¹¹In-抗TnC-Fab ^{99m}Tc-MIBI Fusion

スライス1
スライス2
スライス3

¹¹¹In-抗TnC-Fabの腔壁に高信号が観察され、その高信号に^{99m}Tc-MIBIの高信号が重なり合った。

¹¹¹In-抗TnC-Fab ^{99m}Tc-MIBI Fusion

高遅延からの高信号の影響を受けてはいたが、心臓に高信号した¹¹¹In-抗TnC-Fabのシグナルが検出された。^{99m}Tc-MIBI、¹¹¹In-抗TnC-Fabの高信号は中隔および心臓の腔内にあり、また、MIBIの高信号域に重なり合っていた。

Autoradiography(ARG)による評価

¹¹¹In-抗TnC-Fab ^{99m}Tc-MIBI Fusion

MIBIの高信号域に高信号が観察され、その高信号に¹¹¹In-抗TnC-Fabの高信号が重なり合った。

¹¹¹In-抗TnC-Fab ^{99m}Tc-MIBI Fusion

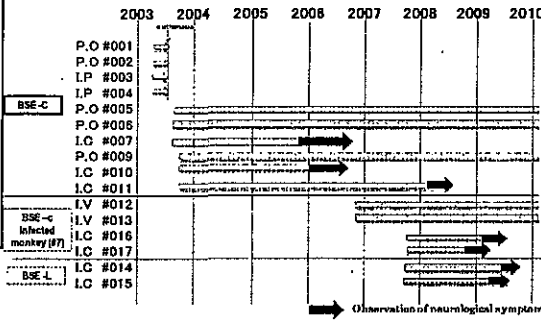
高遅延に¹¹¹In-抗TnC-Fabの高信号が低く、MIBIの高信号域が観察された。【正常】
- 高遅延、洞壁に¹¹¹In-抗TnC-Fabの高信号が観察された。【正常】
- 高遅延から中隔にかけて高信号MIBIの高信号域があり、¹¹¹In-抗TnC-Fabの高信号も乏しかった。ただし、洞隔増強域には¹¹¹In-抗TnC-Fabの高信号が認められた。【左室肉壁+洞隔増強】
- 高遅延にて、MIBIも¹¹¹In-抗TnC-Fabも高信号した。【正常】

◇得られたSPECT像から臨床に近い条件下においてもTnCを画像化可能。
◇心臓切片のARGと免疫染色の結果より、投与した¹¹¹In-抗TnC-FabがTnCの発現を忠実に反映。
◇以上より、¹¹¹In-抗TnC-Fabのイメージング評価を、心筋症カニクイザルにおいて、実施できることが示された。

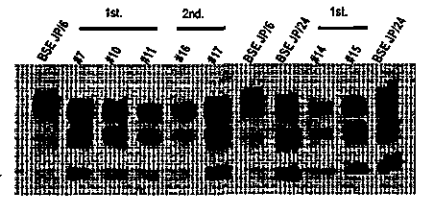
霊長類を用いたBSE発症リスク評価に関する研究

ヒトの変異型CJD (vCJD) の発症機構を解析するために、C-BSE (BSE JP/8 和歌山)、L-BSE (非定形BSE JP/24 佐世保) 発症ウシ脳乳剤およびC-BSE感染発症カニクイザルの脳乳剤、血液の接種を行い、発症サルについて脳MRI画像、プリオン蛋白及び病理組織について解析を行った。

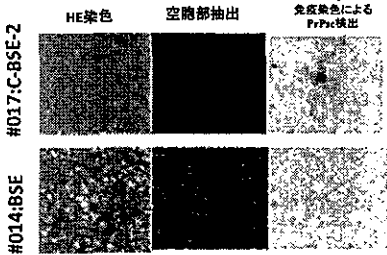
カニクイザルBSE感染実験経過



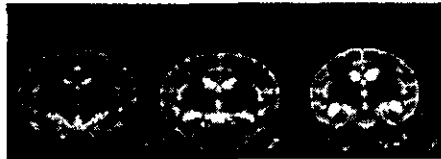
BSE感染カニクイザルのPrP^{Sc} (脳)



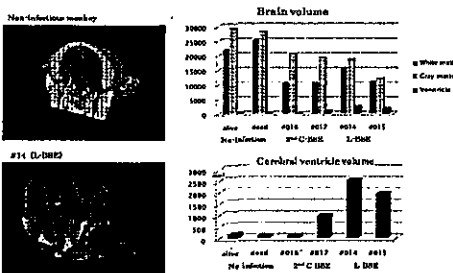
頭頂葉灰白質における病理組織所見



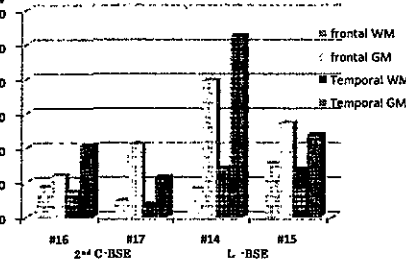
MRI 画像所見 (T2強調画像)



MRI 3D画像によるポリウム解析



空腔変性部のポリウム解析



- ✓ C-BSE経代接種により、再現性の高いvCJD早期発症系モデルが確立できた。
- ✓ L-BSE株において明らかな神経症状を伴う早期発症が認められた。病理学的所見では孤発性CJD (sCJD)に類似しており、顕著な空腔変性、またポリウムは増大していた。
- ✓ MRI画像では著しい脳室拡大がと白質の萎縮が進行していた。
- ✓ 両株を用いたサルCJD感染モデル系により、vCJDおよびsCJD病態解明への有用性、早期診断系確立および治療研究に非常に有用なモデル系であると考えられた。

Asian Pacific Prion Symposium (2011), 110

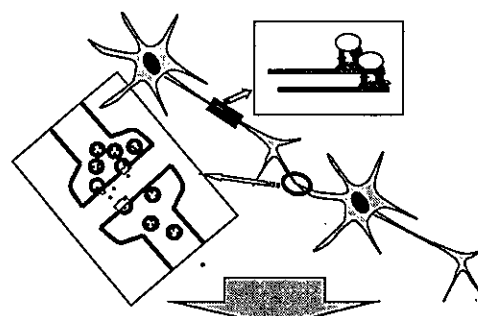
Traffic Jam 仮説に基づく孤発性アルツハイマー病(AD)の病態機序解明と予防・治療薬の開発

Traffic Jam 仮説に基づくAD病態機構の解明
 > 加齢に伴う輸送機能の低下が、ADの原因ではないか？

輸送機能と神経伝達機能の関係に注目した研究



輸送機能の低下は、AD原因蛋白であるAβの蓄積を引き起こす。



輸送機能の低下は、神経伝達物質の輸送を著しく停滞させ、AD病変でもある神経突起の腫大化変性を招くことが判明。

輸送機能の低下によって生じたAβの蓄積が、孤発性ADの発症原因となるのではないかと考えられたが、過去数年間にわたって行われたAβをターゲットとした臨床試験のことごとくが失敗に終わってしまった。



輸送機能の低下は、Aβの毒性によらず神経伝達機能を障害し、孤発性AD発症の直接的要因となる可能性が示唆された。

Aβを排除するだけではアルツハイマー病は克服できないのではないかと
 認知機能障害に直結する病態メカニズムとは？

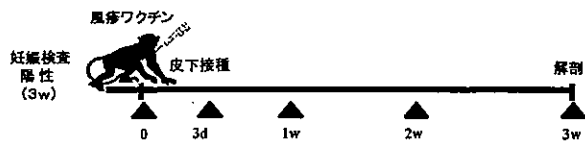
論文投稿中
 輸送機能(モーター蛋白)をターゲットとした新規予防・治療薬の開発研究の可能性

妊娠カニクイザルを用いた風疹ウイルス感染の評価

目的

・妊娠カニクイザルを用いて胎児への風疹ウイルスの影響を調べた。
またワクチン株風疹ウイルスの生体内分布および風疹抗原特異的な抗体誘導についても検討した。

妊娠カニクイザルを用いた風疹ワクチン胎児感染の検討



(A) 風疹ワクチン接種した妊娠カニクイザルの胎児感染の検討

サルNo.	羊水	胎盤	胎児
#001	(-)	(-)	(+)
#004	(-)	(-)	(-)
#005	(-)	(-)	(-)
#007	(-)	(-)	(-)
#008	(-)	(-)	(-)
#009	(-)	(-)	(-)
#010	(-)	(-)	(-)
計7頭	0/7	0/7	1/7

(B) 胎児感染の認められた#001のPCR写真

	NC	PC	羊水	胎盤	胎児
検出					

(C) RK-13細胞株を用いた#001風疹ワクチンのウイルス分離結果

検出	羊水	胎盤	胎児
CPE	(-)	(-)	(-)
RT-PCR	(-)	(-)	(+)

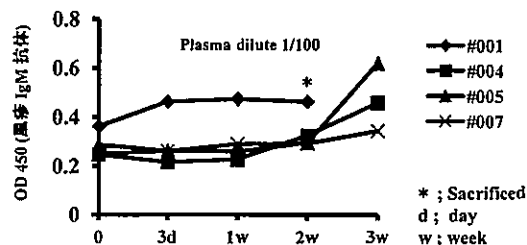
母体(解剖時)における風疹ワクチンの生体内分布

妊娠カニクイザル(母体)

	#001	#004	#005	#007
下顎リンパ節	(-)	(+)	(+)	(+)
縦隔リンパ節	(-)	(+)	(+)	(-)
腋窩リンパ節	(-)	(+)	(+)	(-)
腸間膜リンパ節	(-)	(+)	(+)	(-)
肺	(+)	(-)	(-)	(-)
肝臓	(-)	(-)	(-)	(-)
脾臓	(-)	(+)	(-)	(-)
腎	(-)	(-)	(-)	(-)
皮膚	N.D	(+)	(-)	(-)

解剖した母体からは、複数の臓器やリンパ節から風疹ワクチンを検出した

妊娠カニクイザルの風疹ワクチン抗体誘導



周産期においても風疹抗原特異的な抗体が誘導された

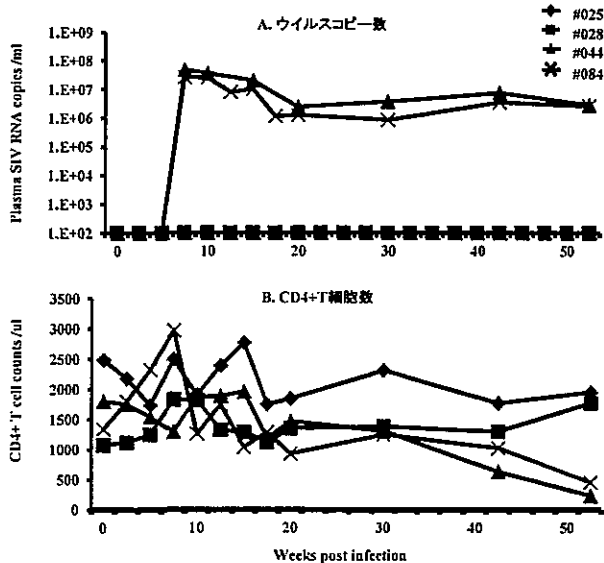
周産期における風疹ウイルスの胎児感染、ウイルスの生体内分布および免疫誘導が明らかとなった

カニクイザルを用いたサル免疫不全ウイルス(SIV)の感受性評価

目的

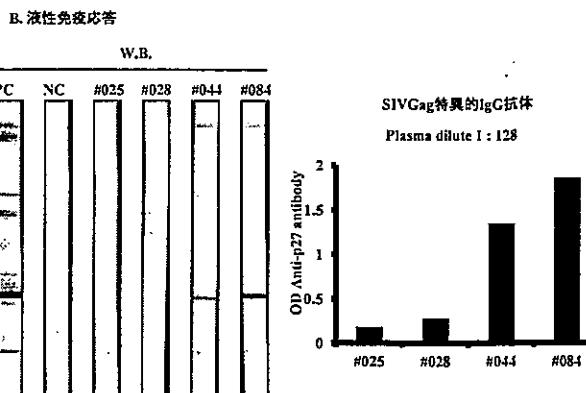
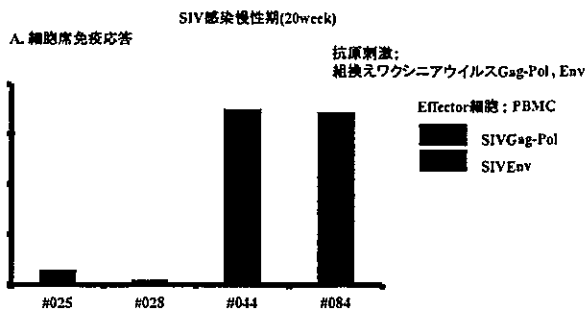
・サルエイズウイルス(SIV)のカニクイザルにおけるエイズモデル樹立の可能性を血漿中ウイルスコピー数、CD4+細胞の推移および慢性期における免疫誘導能により検討した。

血漿中ウイルスコピー数およびCD4+T細胞の1年間の推移



⇒ 4頭中2頭で、高いウイルスコピー数とCD4+T細胞の減少がみられた

感染慢性期におけるSIV特異的免疫応答



⇒ 4頭中2頭で、慢性期におけるSIV特異的な免疫応答が確認された

カニクイザルのエイズウイルス感染モデル樹立の可能性が示された

Part 3 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項 (個別的事項) 2

3. 研究開発振興

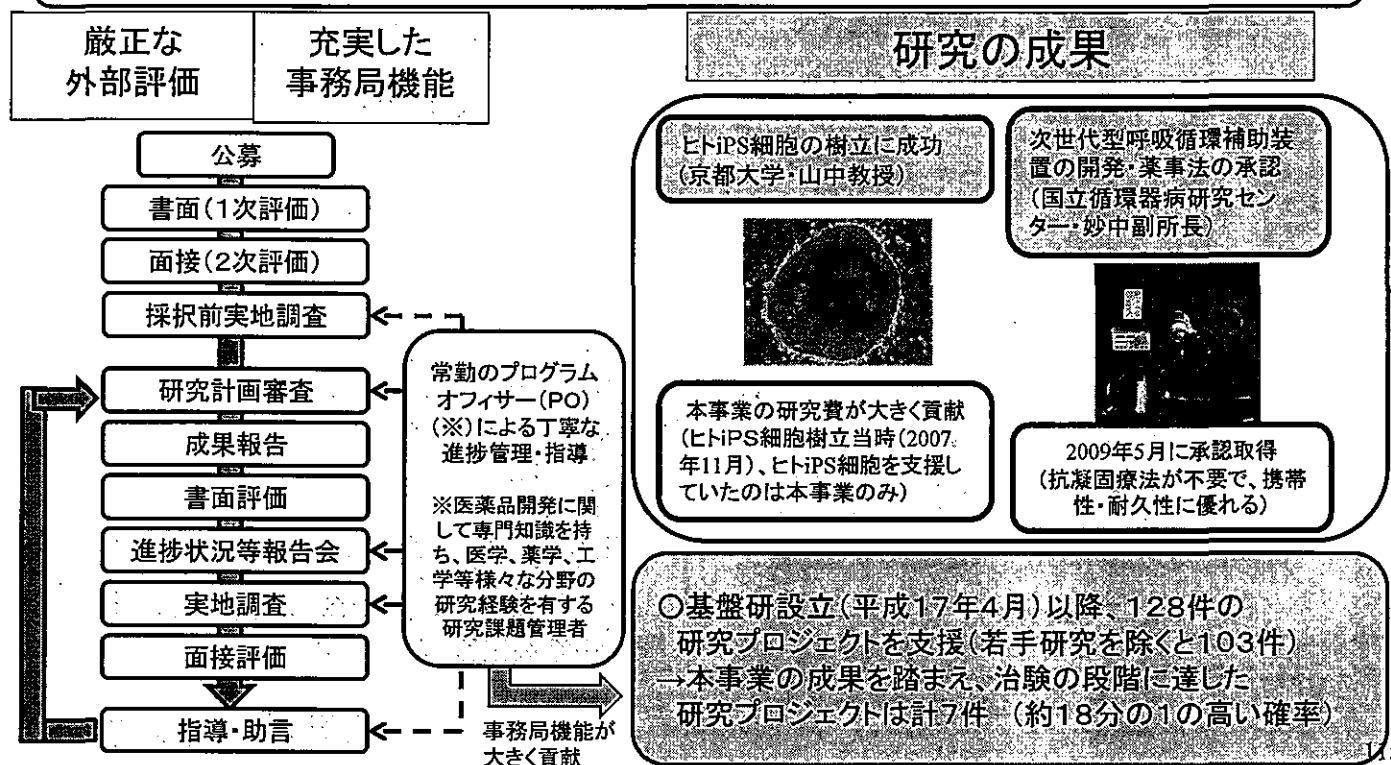
- (1) 基礎研究推進事業
- (2) 希少疾病用医薬品等開発振興事業
- (3) 実用化研究支援事業及び承継事業

基礎研究推進事業

研究開発振興(基礎研究推進事業)

自己評定 A

革新的な医薬品・医療機器の開発につながる可能性の高い基礎的な研究について、外部の公的研究機関や大学等に研究委託し、その成果を広く普及する事業



基礎研究推進事業

数値目標

採択課題(若手研究者支援分野を含む。)1件あたりの査読付論文の発表数を、中期目標期間終了時まで、中期計画当初年度と比べ費用対効果を考慮しつつ10%程度以上増加させること。

平成22年度の発表論文総数は346件で、採択課題1件あたりは4.07件でした。引き続き、目標の達成に向け丁寧な進捗管理・指導を行います。

- 例) ○「世界で最初の肝臓がん全ゲノム解析」(国立がん研究センター・柴田龍弘分野長)[Nature Genetics : 43, 464-469 (2011)]
○「転写因子Glis1により安全なiPS細胞の高効率作成に成功」(京都大学iPS細胞研究所・山中伸弥教授)[Nature: 474, 225-229(2011)]等

数値目標

採択課題(若手研究者支援分野を含む。)について、製薬企業等への知的所有権の実施許諾を行う等実用化が見込まれる研究プロジェクトの割合を4割以上確保すること。

平成22年度終了課題20件について、実用化が見込まれる研究プロジェクトは8件で40%になったことから、4割以上確保するという目標を達成しました。

さらに、平成17年4月の基盤研設立以降、基礎研究推進事業では合計128件の研究プロジェクトを支援しています(若手研究を除くと103件)。本事業の成果を踏まえ、治験の段階まで進んだ研究プロジェクトは合計7件であり、約18分の1という高い確率です。

医薬品候補化合物が医薬品として承認を取得するのは約3万分の1(日本製薬工業協会データ)

今後、研究の結果生じた特許の独占的実施許諾の推進や、製薬企業等と委託研究との研究協力を支援する「交流セミナー」の開催等により、実用化に向けた支援を引き続き実施していきます。

116

基礎研究推進事業

評価の視点

プログラムディレクター、プログラムオフィサー制度を活用して、外部評価委員を適切に選んでいるか。また、外部評価委員会による評価結果を踏まえ、研究開発の進捗管理、指導・助言、そして評価結果の次年度配分額への反映等が適切に行われているか。

医薬品開発に関して専門知識を持ち医学や薬学、工学など様々な分野の研究経験を有する専門家であるプログラムディレクター、プログラムオフィサーなどの体制を強化し、常勤のプログラムオフィサーを6名配置しました。プログラムディレクター、プログラムオフィサーの活用により、外部評価委員を適切に選定するとともに、外部評価委員会による評価結果を踏まえ、委託先研究機関に対して実地調査を含めた進捗管理、助言・指導を行い、次年度の配分を適切に設定しました。

評価の視点

外部評価者の活用等により、実効性のある評価が実施されているか。

専門委員(105名)の幅広い専門領域(がん、中枢神経、骨代謝、再生医療、循環器、医薬品開発、知財等)を活用した多面的・多角的な一次評価(書面)と、外部有識者からなる委員会による書面評価結果を踏まえた二次評価(面接)の二段階評価を実施しました。

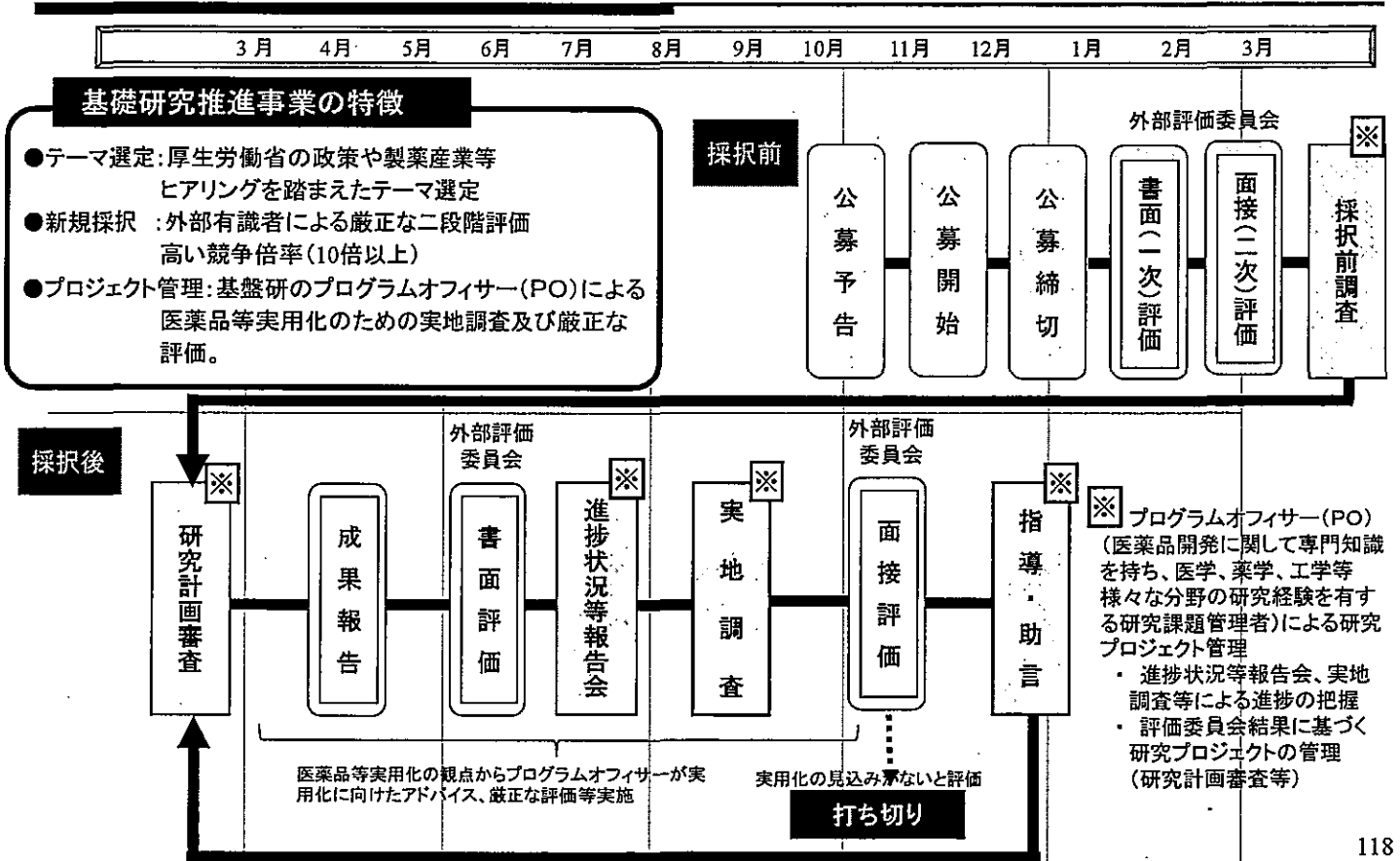
評価の視点

プロジェクトの採択関連業務については、事前評価から終了時評価に至るまで、一貫した考え方に基いて評価するための適切な定量的指標が導入され、研究開発資金の配分への反映などに機能しているか。

研究計画の達成度や今後の研究計画の妥当性、研究継続能力、実用化可能性といった「保健医療への貢献度」の項目について評価を行い、ウェイトに応じた点数配分に基づく定量的評価を実施しました。

117

基礎研究推進事業の進捗管理



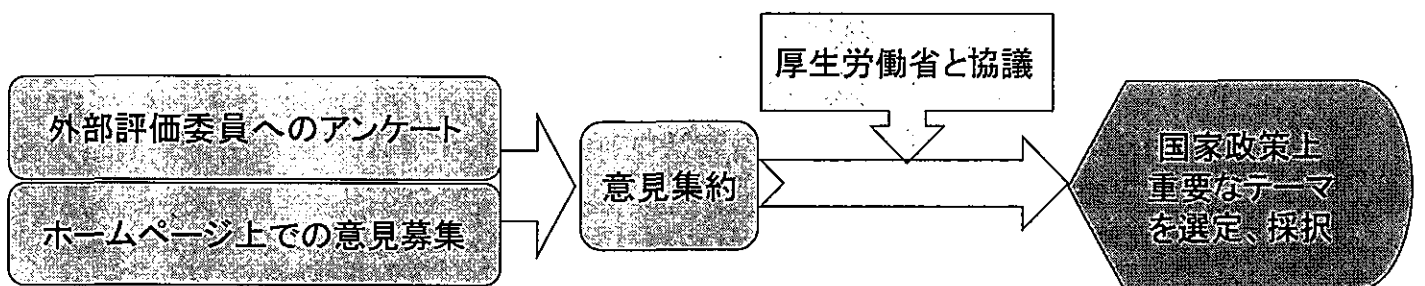
基礎研究推進事業

評価の視点 研究プロジェクトのテーマは、将来的に実用化という形で社会に還元できる可能性が高く、社会的ニーズを反映したものとなっているか。このために、アンケート調査を実施するとともに案件採択に反映しているか。

国民の治療ニーズや研究開発の必要な分野等を把握するため、外部評価委員への調査票送付、ホームページ上での研究者や製薬企業等への意見募集等により、テーマの選定に適切に反映しました。

評価の視点 国家政策上、重要性が高いものとして政策当局が推進する研究を行う場合は、厚生労働省の意向に沿ったテーマの選定、採択が行われているか。

厚生労働省と密接な連携をとることにより、国家政策を踏まえた重要なテーマの選定、採択を行いました。(例)多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索、等



基礎研究推進事業

評価の視点

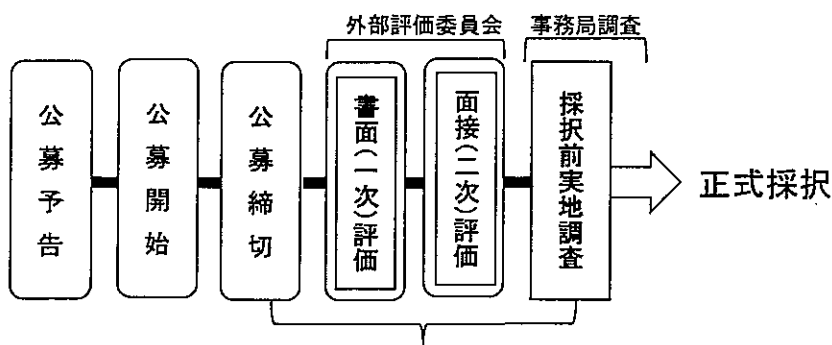
研究内容を重視した案件の採択が適正に行われているか。

募集テーマに応じた評価項目の設定等研究内容を重視した案件の採択をより適正に行えるよう改善を図り、外部有識者による研究内容や研究実施能力に着目した二段階評価を実施しました。

評価の視点

不必要な重複や特定の研究者等への集中は排除されているか。

府省共通研究開発システム(e-Rad)を活用した重複確認等により、不必要な重複や特定の研究者への集中を排除しています。



同時並行で、事務局にてe-Rad等により重複の有無を確認

基礎研究推進事業

平成22年度新規研究プロジェクト一覧

分野		採択数
(1) 画期的医薬品・医療機器開発分野	①画期的医薬品・医療機器の開発を目指した研究	7 課題
	②糖鎖又は糖鎖関連酵素等を標的とした画期的医薬品の開発を目指した研究	1 課題
(2) 創薬等技術促進分野	①医薬品・医療機器の合理的開発技術の確立を目指した研究	3 課題
	②抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発技術の確立を目指した研究	1 課題
	④多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究	5 課題
(3) 若手研究者支援分野	①画期的医薬品・医療機器の開発を目指した研究	2 課題
	②医薬品・医療機器の合理的開発技術の確立を目指した研究	2 課題

平成22年度新規研究プロジェクトの内訳(1/4)

分野(1)①

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
Exendin骨格を用いた非侵襲的膵島定量のためのPET用診断プローブの開発	稲垣 暢也 (京都大学)
レーザー血栓溶解治療システムの開発	梅村 和夫 (浜松医科大学)
ヒト癌細胞におけるHVJ-E作用機構の解明とがん治療臨床研究の実現	金田 安史 (大阪大学)
神経変性疾患に対する革新的な治療薬の創生	錫村 明生 (名古屋大学)
自己細胞および細胞バンクを用いた神経・筋肉変性疾患の根本的治療法の開発	出澤 真理 (東北大学)
遺伝子導入による視覚再建研究	富田 浩史 (東北大学)
TNIKキナーゼを標的とした大腸癌治療薬の開発	山田 哲司 (国立がんセンター研究所)

分野(1)②

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に対するグリコサミノグリカンを用いた新規治療法の開発	谷口 直之 (大阪大学)

122

平成22年度新規研究プロジェクトの内訳(2/4)

分野(2)①

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
ヒトiPS細胞由来モデル細胞(肝・神経・心筋)の作製及びモデル細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築	梅澤 明弘 (国立成育医療センター研究所)
機能性ncRNAを標的とした創薬を推進、加速させる技術基盤の構築	中谷 和彦 (大阪大学)
超音波応答性糖鎖修飾ナノバブルリポソームを用いたDDS開発	橋田 充 (京都大学)

分野(2)②

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究	山口 照英 (国立医薬品食品衛生研究所)

平成22年度新規研究プロジェクトの内訳(3/4)

分野(2)④

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
多層的疾患オミックス解析における、ゲノム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究	吉田 輝彦 (国立がんセンター研究所)
多層的疾患オミックス解析における、エピゲノム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究	金井 弥栄 (国立がんセンター研究所)
多層的疾患オミックス解析における、トランスクリプトーム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究	松本 健治 (国立成育医療センター)
多層的疾患オミックス解析における、プロテオーム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究	南野 直人 (国立循環器病センター研究所)
多層的疾患オミックス解析における、メタボローム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究	斎藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所)

124

平成22年度新規研究プロジェクトの内訳(4/4)

分野(3)①

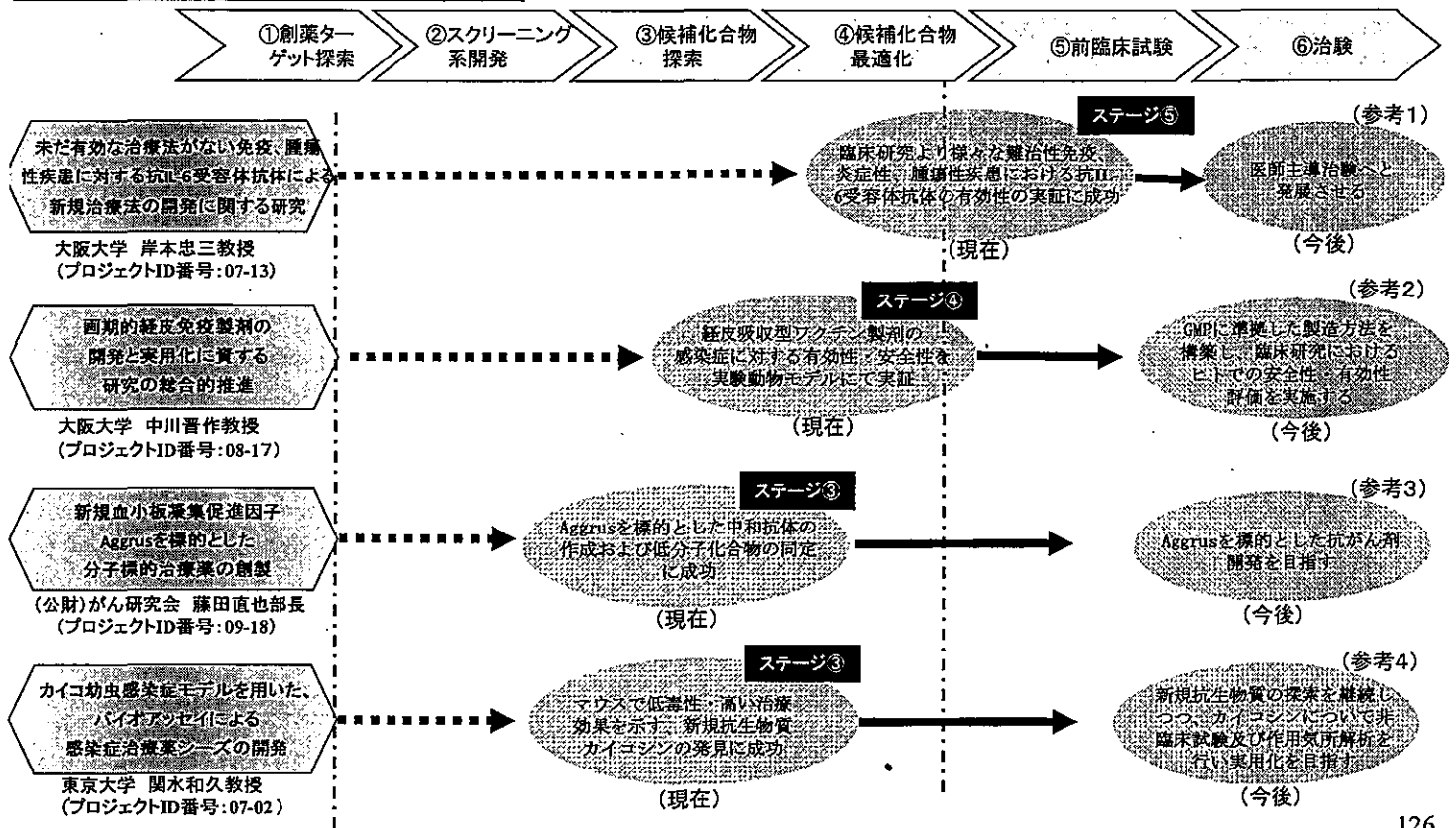
研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
子宮体がん検診のためのオートスキャン式蛍光顕微鏡を用いた新しい子宮体がん診断法の開発研究	古賀 宣勝 (国立がんセンター東病院)
新しいコイル設計による在宅治療用コンパクト経頭蓋磁気刺激装置の開発	関野 正樹 (東京大学)

分野(3)②

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
成体腎臓幹/前駆細胞を使用した人工腎臓を用いた腎臓に対する薬剤の副作用・有効性予測手法の開発	喜多村 真治 (岡山大学)
ミトコンドリア標的型DDSの開発	山田 勇磨 (北海道大学)

125

イノベーションパスウェイにおける各ステージ

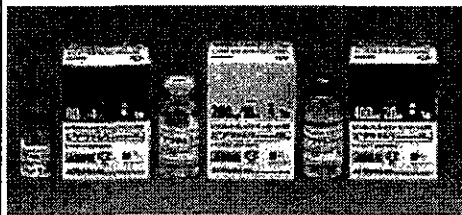


基礎研究推進事業

研究代表者:岸本忠三 大阪大学生命機能研究科教授 (参考1)

(ID07-13)「未だ有効な治療法がない免疫、腫瘍性疾患に対する抗IL-6受容体抗体による新規治療法の開発に関する研究」

ヒト化抗IL-6受容体抗体



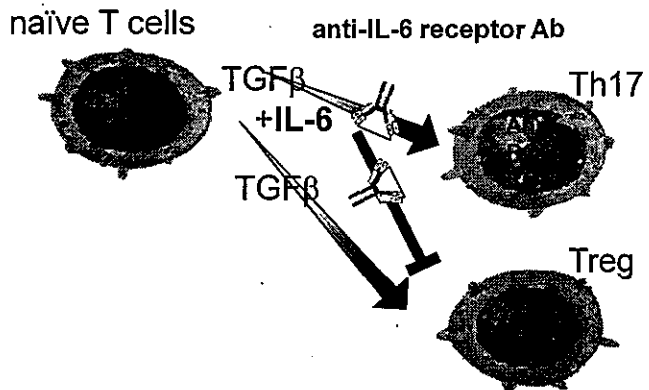
H20年4月に
関節リウマチ
若年性特発性関節炎に対する適応承認



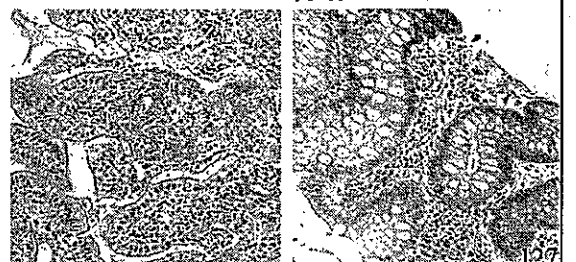
本研究においては、未だ有効な治療法がない免疫、腫瘍性疾患に対して、抗IL-6受容体抗体の

- ・臨床研究による有効性の検証
- ・IL-6の病態関与が明らかでない疾患に対しては動物モデルで有効性の検証
- ・治療前後の免疫調節細胞の動態をモニターし、画期的な治療法の開発、抗体療法のメカニズムの解明とともに疾患の根本原因を探る。

抗IL-6受容体抗体は、自己免疫疾患発症に関与するTh17/Tregアンバランスを是正する可能性がある。



有効例の1例:AAアミロイドーシスにおけるアミロイド線維の消失

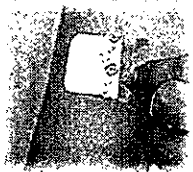


(ID08-17)「画期的経皮免疫製剤の開発と実用化に資する研究の総合的推進」



注射投与(従来のワクチン手法)

- ✓ワクチン接種に医療従事者が必要
- ✓製造から使用まで低温温度管理が必要
- ✓注射針を介した二次感染の危険性



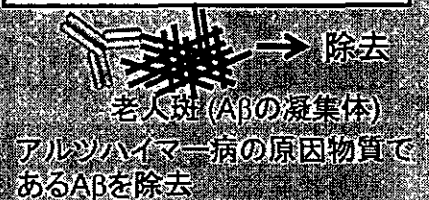
経皮免疫製剤(貼るワクチン)の開発

- ✓使用法が簡便で医療従事者が不要
- ✓室温保存が可能で輸送・保管が低コスト
- ✓注射針が不要

感染症ワクチン



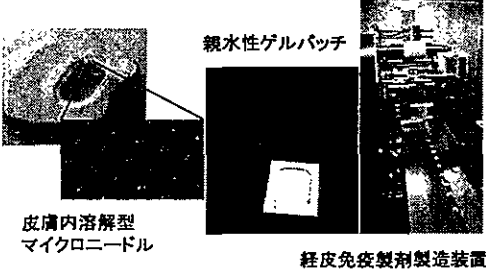
アルツハイマー病ワクチン



経皮免疫製剤の実用化ならびに疾病治療への応用

経皮免疫製剤製造法の最適化 (コスメディ製薬株式会社)

経皮免疫製剤のGMP準拠製造法の確立



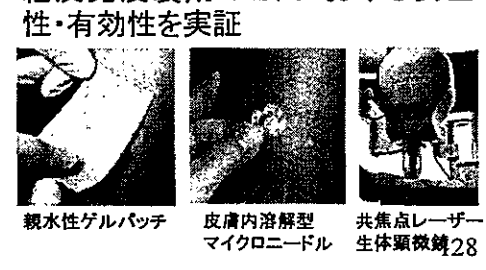
経皮免疫製剤の前臨床研究 (大阪大学薬学研究科)

経皮免疫製剤の安全性・有効性を実証と免疫誘導機序解析



経皮免疫製剤の臨床研究 (奈良県立医科大学医学部)

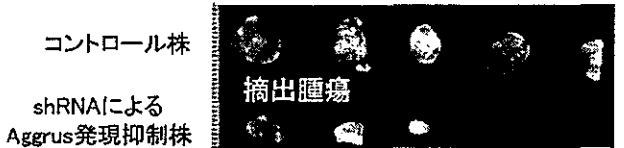
(大阪大学医学系研究科) 経皮免疫製剤のヒトにおける安全性・有効性を実証



(ID09-18)「新規血小板凝集促進因子Aggrusを標的とした分子標的治療薬の創製」

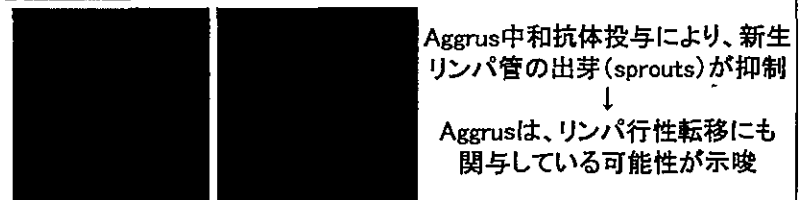
【研究概要】

(1) 胸膜中皮腫でのAggrus発現とがん進展

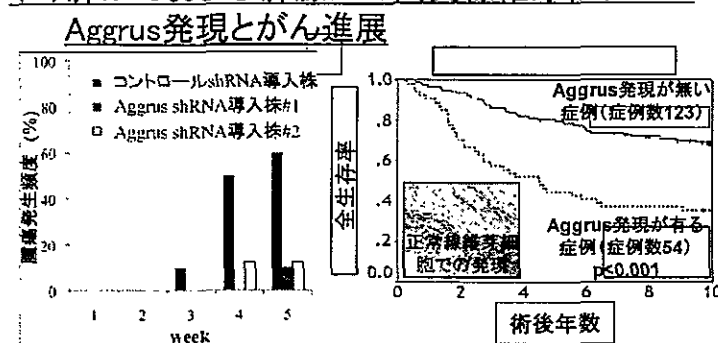


→Aggrusは胸膜中皮腫の9割で発現し、shRNAで発現抑制するとがん進展が抑制される

(3) Aggrus分子のリンパ管新生への関与

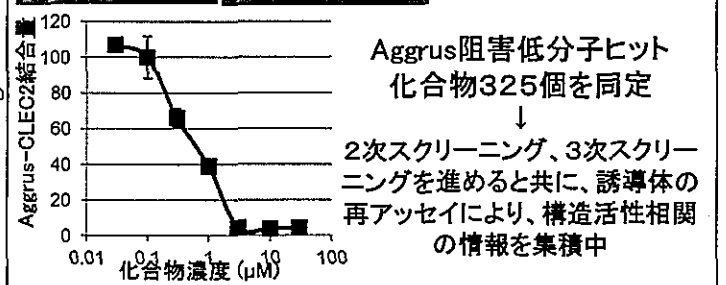
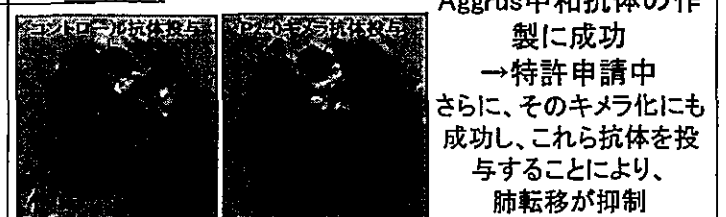


(2) 肺がんおよび肺腺がん間質線維芽細胞でのAggrus発現とがん進展



→肺がんの2割を占める肺扁平上皮がんの約半数にAggrusが発現。肺がんの6割を占める肺腺がん自体にはAggrus発現は殆ど認められないが、間質線維芽細胞にAggrus発現が認められ、このAggrusが肺腺がん生着率亢進と予後不良に関係

(4) Aggrusを標的にした中和抗体・低分子化合物の創製



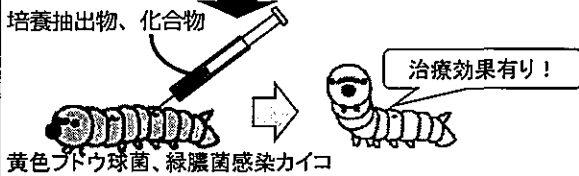
宿主Aggrus発現はがん増殖・進展に関与。Aggrus阻害剤は抗がん剤としても使用できる可能性有

(ID07-02)「カイコ幼虫感染症モデルを用いた、バイオアッセイによる感染症治療薬シーズの開発」

【研究概要】

○新規抗生物質の探索(H19~H22年度)

細菌培養上清 14,651株
化合物ライブラリー 99,903個



培養抽出物 化合物ライブラリー
治療効果有 40株 9個

精製、構造決定、
新規性の検討

有機合成展開による
新規治療活性物の合成

マウスで低毒性、高い治療効果を示す新規抗生物質カイコンシンの発見に成功

マウスでの治療効果の評価

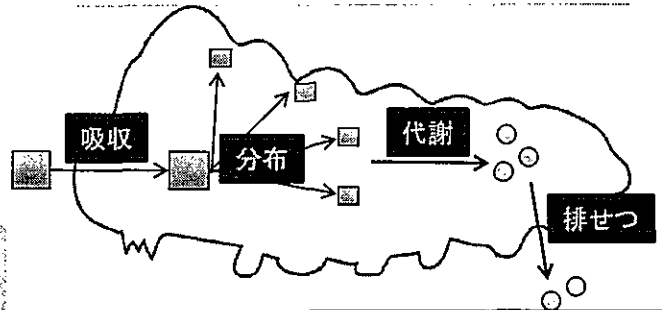
高い抗菌活性を示す新規化合物の合成に成功

毒性・体内動態の検討

作用機序解析・非臨床安全性試験

●カイコ幼虫における薬物の体内動態

カイコ幼虫における薬物動態について、哺乳動物との類似性を検討した。



- ・薬物の腸管透過性の性質は哺乳類とよく一致している。
- ・抗生物質の分布容積はマウスとほぼ一致。
- ・ヒトでP450によって代謝される化合物は、カイコ幼虫でも大部分が代謝される。また薬物代謝経路は共通している。
- ・総クリアランスの値がマウスとほぼ一致。

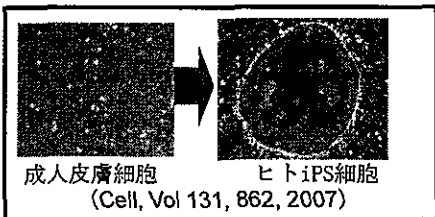
カイコ幼虫を用いたバイオアッセイによる治療効果を示す候補化合物を探索するための基礎的な基盤が確立

基礎研究推進事業

研究課題の主な成果(1)

○ヒトiPS細胞の樹立に成功

ヒトiPS細胞の樹立については、平成19年度に史上初めて成功しました。この成果は、医薬品等化合物の安全性を判定する技術開発、再生医療等への応用を通じて、国民の保健医療水準の向上へ貢献することが期待されています。(平成18年度採択「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」京都大学・山中教授)



○次世代型呼吸循環補助装置の開発に成功

我が国で死亡原因の第2位を占める心疾患及び第4位を占める呼吸器疾患について、患者の救命や生活の質(QOL)の向上に向けた治療法の研究は極めて重要です。小型で移動性・携帯性があり、耐久性に優れ抗凝固療法が不要となる革新的な次世代型呼吸循環補助装置が開発され、2009年5月に医療機器として薬事法による承認が取得されました。



(平成17年度採択「次世代型循環補助装置の開発とその多角的応用による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究」国立循環器病研究センター研究所・妙中副所長)

○自己免疫疾患に対する治療法の研究開発

自己免疫疾患は、遺伝的要因又は環境因子等により、本来は自らの体を守るはずの免疫細胞が自分自身を攻撃してしまい、様々な疾患を引き起こしてしまう病気です。高齢者に多い自己免疫疾患である水疱性類天疱瘡を対象に、自身を攻撃する自己抗体を阻害する抗体を作成し、動物実験で水疱性類天疱瘡に対する有効性を確認しました。(平成18年度採択「自己免疫性疾患に対する新しい生物製剤の開発の研究」北海道大学・清水教授)



また、中枢神経系の代表的な自己免疫疾患の一つ、多発性硬化症の治療に向けた第一歩として、従来に比べて人体への負担が格段に少ない血清を用いた診断法を開発しました。



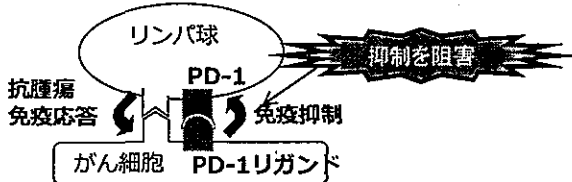
セマフォリン測定システム

(平成18年度採択「セマフォリンを標的とした多発性硬化症治療と診断キットの開発」大阪大学・熊ノ郷教授)

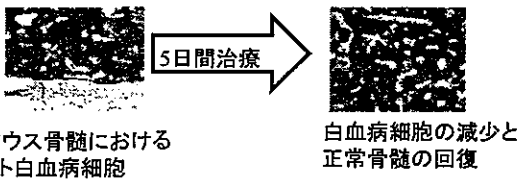
○新規がん治療薬の研究開発

日本人の死亡原因のトップである悪性腫瘍(がん)については、多くの試みがなされているものの、がん細胞が体内の異物排除メカニズムを抑制してしまう現象等のため、有効な治療法の確立には至っていません。この仕組みを解明するとともに、発見した治療薬の候補物質を用いて、製品化を目指した研究を行っています。

(平成17年度採択「PD-1免疫抑制受容体シグナルの阻害による新規がん治療法の開発」京都大学・本庶教授)



また、血液細胞の分化・増殖に関係する酵素に作用する新規白血病治療薬の開発に関する研究を行い、動物実験で治療薬としての有効性と安全性が確認された有望物質を発見しました。
(平成17年度採択「変異チロシンキナーゼを標的とした白血病治療薬の開発」名古屋大学・直江教授)

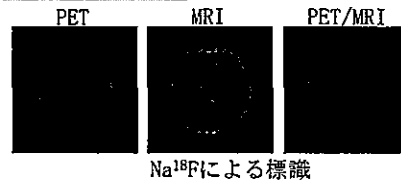


○世界初のPET・MRI一体型装置を開発

従来は困難であった、PET(病態の描写に優れた装置)とMRI(組織の描写に優れた装置)を同時に撮像し、一体化した画像を得ることに成功しました。この成果により、悪性腫瘍(がん)の診断精度が飛躍的に高まることが期待されます。

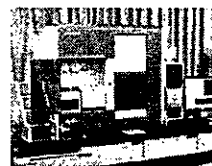


(平成18年度採択「高分解能PET/MRI一体型悪性腫瘍診断装置の開発」大阪大学・畑澤教授)



○国際がんゲノムコンソーシアムへの参画

がんの原因となるゲノム異常の全貌を解明する「国際がんゲノムコンソーシアム」に国立がん研究センターと共に参画し、日本の担当分野である肝臓がんの解析を進め、その原因となるおそれのあるゲノム異常を複数発見しました。



(平成20年度採択「国際協調・標準化に基づく包括的ながんゲノム異常データベースの構築と、それを起点とした新たながん生物学・臨床応用研究の推進を目指す研究(日本人ががんゲノムプロジェクト)」国立がん研究センター研究所・柴田分野長)

次世代型高速シーケンサー

基礎研究推進事業

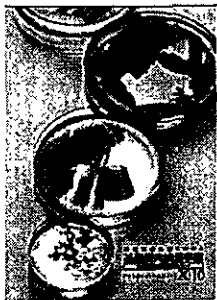
評価の視点

ホームページなどを通じ、研究プロジェクトの概要・評価結果等を適切に公表しているか。研究者へ評価内容等を通知しているか。

ホームページ上で各研究プロジェクトの概要・評価結果等を公表し研究成果の発信に努めるとともに、研究者自身にも評価内容等を適切に通知しています。

評価の視点

発表会の開催やパンフレットの作成等により、研究成果の発信に努めているか。



平成23年1月に成果発表会(シンポジウム)を開催し、本事業の研究プロジェクトの研究成果の発信を行いました。

平成19年度採択の研究プロジェクトの研究成果についてパンフレットを作成し大学等研究機関などに送付するとともに、その内容をホームページ上で公開しています。

評価の視点

バイ・ドール方式による契約が締結され、成果の活用が促進されているか。

バイ・ドール方式を適用して、218機関(85課題)について研究契約を締結しています。

更に、直接経費総額の20%未満の項目間流用を可能とし研究費の効率的な運用を行うとともに、5月末から研究費を順次交付することで研究費の早期交付を行い、利用しやすい研究資金の提供に努めました。

基礎研究推進事業

評価の視点

研究開発課題の内容に応じて、研究費の繰越が認められているか。

繰越の条件等を研究委託先に通知し、各研究機関からの疑義照会や相談等にメール・電話で迅速に対応しました。

本年3月11日に発生した東日本大震災により深刻な被害等が出た研究機関に対し、繰越の特例措置に関する事務連絡を3月17日に緊急発出し、研究の継続支援を可能な限り行う観点から柔軟な対応を行っています。

評価の視点

研究機関からの研究費の適正使用に関する照会に迅速かつ適切に対応しているか。また、実地調査を行って適正使用を確認・指導しているか。

研究機関からの研究費の適正使用に関する照会について、電話やメール等で迅速・適切に対応しました。

平成22年度は72の委託研究機関に対して会計実施調査を行い、研究費の適正使用等を確認しました。また、現場での要望等を聴取し、次年度以降さらに利用しやすい研究費にするための参考としました。

評価の視点

研究所自らが実施する研究の成果も含め、サイエンスの最新の知見を常に収集し、研究評価や進捗管理に活用する体制をとっているか。

プログラムオフィサーを活用し、本研究所のセミナー、他機関における講演会・学会等への出席により、サイエンスの最新の知見を常に収集し、研究評価や進捗管理等に適切に活用する体制をとっています。

134

基礎研究推進事業

透明性ある事業の実施

研究費の適正使用の徹底について(通知・HP掲載)

『保健医療分野における基礎研究推進事業委託費に係る研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)について』(平成19年4月18日医基振興発第11号)

委託研究機関に対する会計実地調査の概要

1. 調査の目的

委託研究契約書に基づき、各委託研究機関に対して会計調査を実地に行うことにより、研究機関における委託研究費の執行状況及び研究費不正を防止するために必要な措置の実施状況を把握し、もって保健医療分野における基礎研究推進事業の適切な運営に資することを目的とする。

2. 調査事項

- (1) 委託研究費に係る帳簿及び経理証拠書類に係る事項
- (2) 委託研究費における研究実施計画書と実績報告書との内容の整合性に係る事項
- (3) 機械装置等の設置状況及びこれらの運転、操作状況に係る事項
- (4) 「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン」に基づく研究費不正を防止するために必要な措置に係る事項
- (5) その他研究経費の執行に関する事項

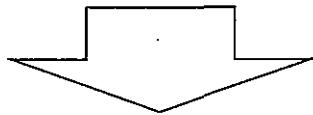
3. 平成22年度実施数

72箇所の委託研究契約を対象に、上記について会計実地調査を行った。

135

東日本大震災における対応について

本年3月11日に発生した東日本大震災により深刻な被害が出たと思われる東北地方を中心に、本事業が支援する研究プロジェクトの被災状況等を3月15日及び16日に調査。その結果、研究インフラや試薬等納入に深刻な影響が出ている事例、連絡自体つかない事例等があった。



●事務連絡の緊急発出・同日HP掲載

3月17日付け事務連絡「東北地方太平洋沖地震の発生に伴う平成22年度基礎研究推進事業委託研究費の繰越しの取扱いに関する特例措置について」

- ー東北地方太平洋沖地震の発生に伴う特例措置として、震災被害により試薬等の納入に遅れが生じている等の該当がある場合の繰越手続きを簡略化
- ー震災によりサーバ停止、資料散逸等が考えられることから、会計上の実績報告書や研究成果報告書等の締切をHP上に掲載

●その後の対応

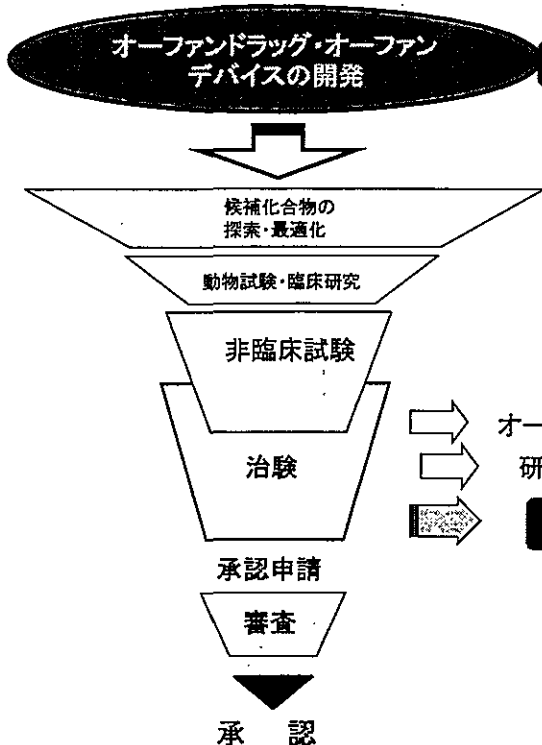
- ー北海道及び東北に加え、関東や中部地域で震源に比較的近いと思われる研究プロジェクトを追加調査したところ、研究インフラに深刻な影響が生じている事例等報告
- ー上記事務連絡を踏まえた柔軟な対応を行い、研究機関及び研究者に対して可能な限り研究の継続支援を実施

研究開発振興(希少疾病用医薬品等開発振興事業)

自己評定 A

オーファンドラッグ・オーファンデバイスの開発と

医薬基盤研究所の役割について



オーファンドラッグ・オーファンデバイスとは

難治性疾患等を対象とする医薬品は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ない等のことから市場性が低いため、企業の開発に対するインセンティブが働きにくく、なかなか開発が進みません。このように開発する(=生み育てる)企業(=親)がいない医薬品は、オーファン(=みなしご)ドラッグと称されています。このため、オーファンドラッグ・オーファンデバイスの研究開発促進制度が平成5年に創設され、国の支援により、研究開発が進められています。

オーファンドラッグ・オーファンデバイス指定後の優遇措置

- ① 優先審査・優先的な対面助言(PMDA)
- ② 再審査期間の延長(厚労省)
- ③ 助成金交付(医薬基盤研究所)
- ④ 研究開発に係る指導・助言(医薬基盤研究所)
- ⑤ 税額控除に係る試験研究費の認定(医薬基盤研究所)

数値
目標

関係企業に「助成金交付申請の手引き」を配布し、年1回説明会を開催していること。

開発企業を対象とした希少疾病用医薬品等開発支援制度に係る説明会を平成22年4月に東京と大阪で開催しました。
出席企業には「助成金交付申請の手引き」を事前送付し、当日配付のパンフレットを合わせて諸手続き等を説明しました。
出席できなかった企業には後日、パンフレットを送付すると共に当該手引きを当所のホームページ上で公開して、助成金交付申請に係る手続きの周知を行いました。

説明会

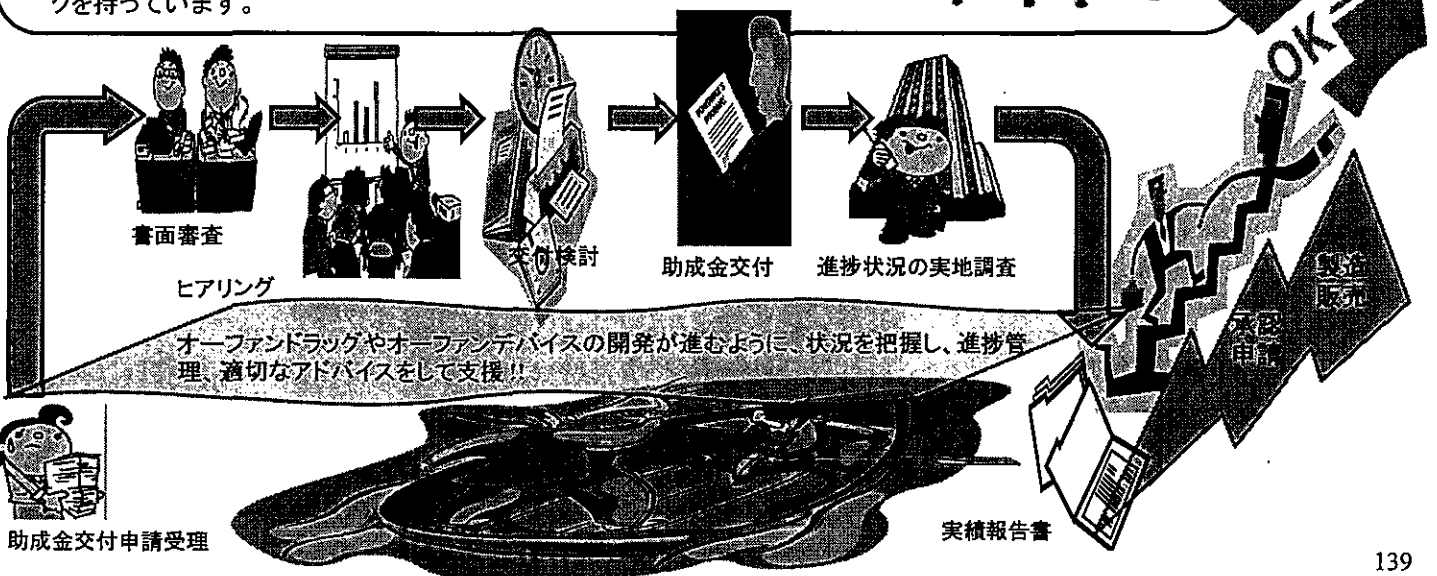


評価の
視点

プログラムオフィサー等の活用により、研究開発の進捗状況等を把握し、助成金交付を適切に行うとともに、開発企業に対し適切な助言が行われているか。

プログラムオフィサー(PO)の役割

医薬品や医療機器の開発に必要な専門知識を持つ6人のPOが働いています。すべて公的研究機関や製薬企業での基礎医学研究や研究開発の経験者です(医学、薬学あるいは工学博士)。
セミナーや学会に出席して常に研究開発の動向を把握し、広い人的ネットワークを持っています。



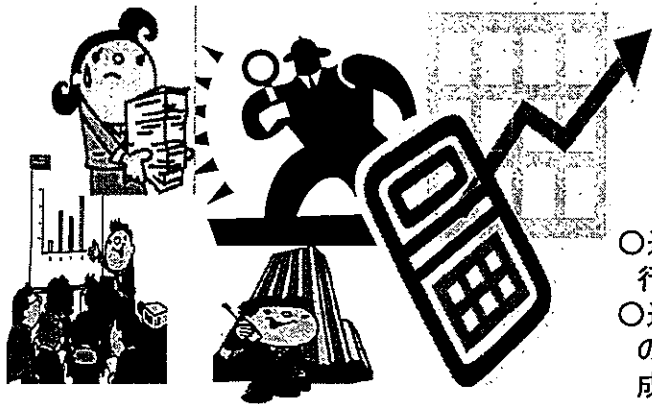
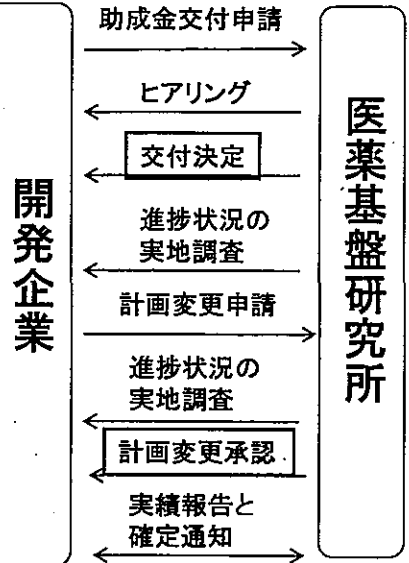
評価の視点

試験研究の進捗状況報告を適時求めるなどにより、助成金の適正かつ効率的な交付が行われているか。

進捗状況の管理

開発企業における試験研究の進捗状況について、次に掲げる手段等で把握し管理しました。

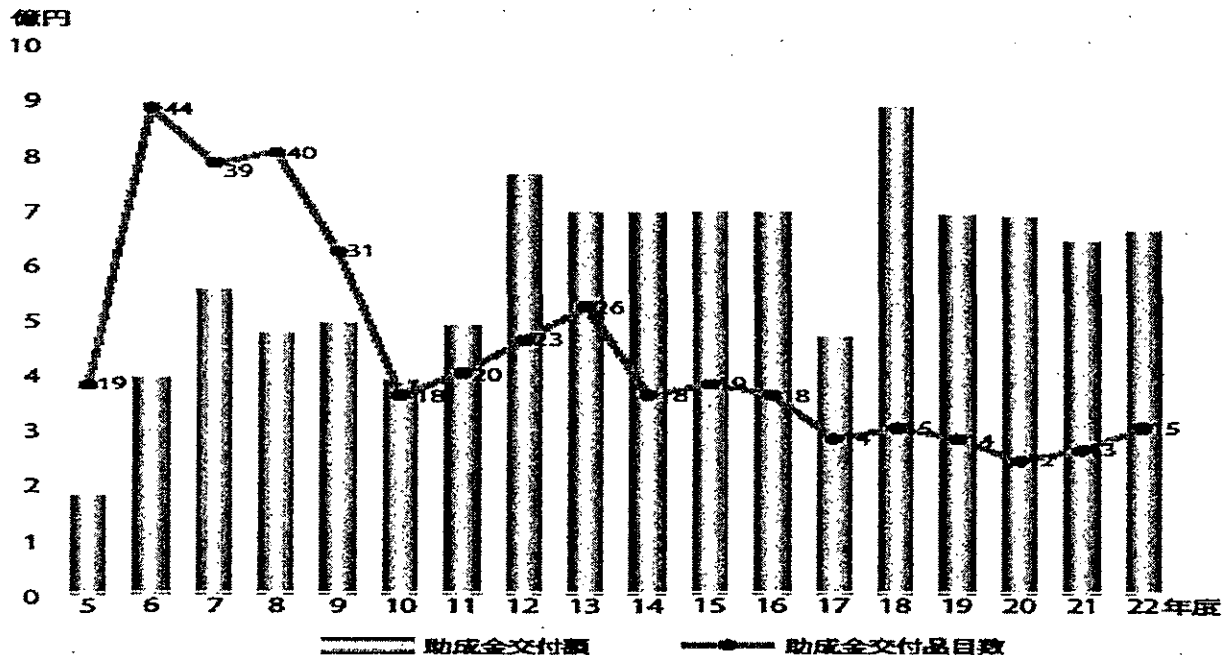
- 助成金交付申請書及び添付資料の書類審査
- ヒアリング
- 進捗状況の実地調査
- 経理関係の実地調査
- 進捗に応じた随時の報告



- 進捗に遅れのある1品目について、交付額の調整を行い、最終的な助成金交付額を決定した。
- 過去に3事業年度以上助成した1品目について、開発の可能性について重点的に確認を行い、継続して助成金交付を行った。

オーファンドラッグ・オーファンデバイスへの助成金交付状況

平成5年の制度発足以降の助成金総額と交付件数の推移



評価の
視点

開発企業からの試験研究等に係る相談に対し、指導・助言が随時行われているか。

オーファンドラッグの開発に係る指導・助言事業について

オーファン指定を受けるに前後して、開発企業の試験研究に係る相談の他、開発企業の委託を受ける臨床開発業務受託機関(CRO)の試験研究に係る事務的手続きについての相談に至るまで随時対応し、指導・助言を行いました。

評価の
視点

助成金交付期間における試験 研究に要した費用の額の認定が随時行われているか。

税額控除に係るオーファンドラッグの試験研究費の 認定事業について

租税特別法にもとづき、オーファンドラッグに係る試験研究費総額(医薬基盤研究所の助成金を除く。)の12%が控除の対象となることから、医薬基盤研究所は助成金交付期間に行われたオーファンドラッグの試験研究に要した費用について、開発企業からの申請に応じて認定を行っており、平成22年度では、開発企業事業年度に応じ、6品目の認定を実施しました。

評価の
視点

説明会の開催等により、助成金交付手続きの簡略化、交付条件の明確化が図られているか。

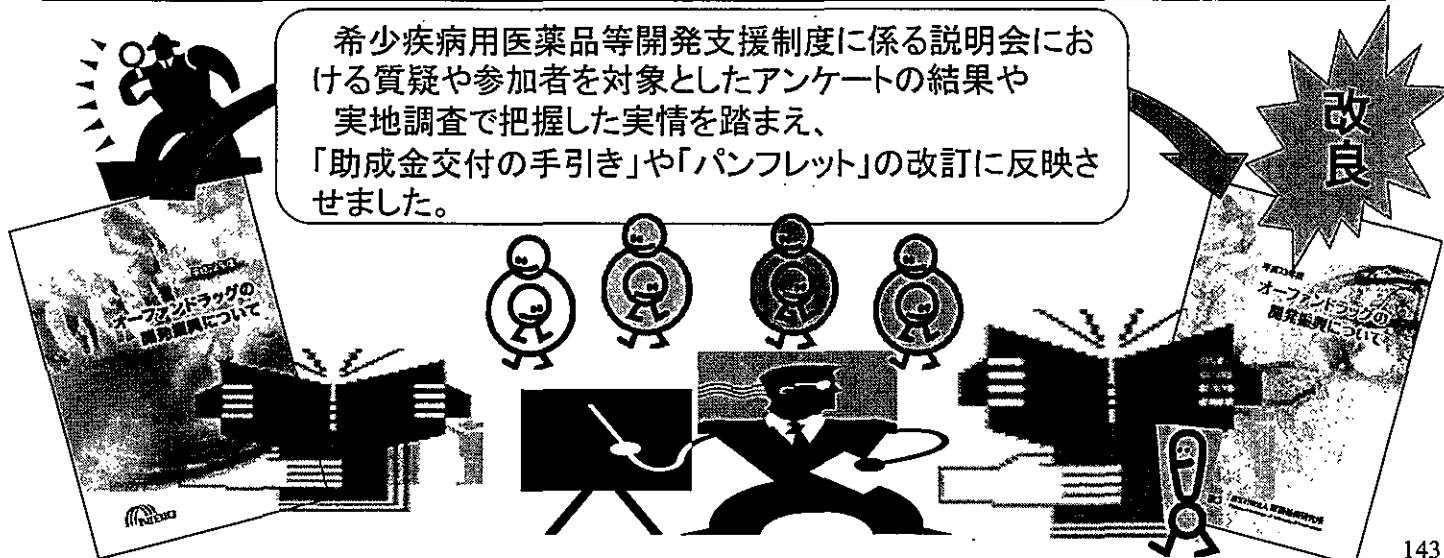
また、交付条件を明確にした「助成金交付の手引き」を関係企業に事前に配付した上で、説明会を実施しました。さらに、当該手引きを当所のホームページ上で公開し、交付条件の明確化を図りました。

助成金交付申請をした企業に対するヒアリングを年1回に集約して実施するとともに、11月以降の申請に対して実地調査時にヒアリングを併せて実施するなど、助成金交付手続きの簡略化を行いました。

評価の
視点

助成金交付事業に対する意見・要望等を把握、検討し業務に反映されているか。

希少疾病用医薬品等開発支援制度に係る説明会における質疑や参加者を対象としたアンケートの結果や実地調査で把握した実情を踏まえ、「助成金交付の手引き」や「パンフレット」の改訂に反映させました。



助成金交付事業のスケジュール

(平成23年度)

4月下旬	オーファンドラッグの開発振興事業に係る説明会	
5月1日～31日	助成金交付申請書受理	
6月1日～30日	ヒアリング ※	
7月上旬	助成金交付決定通知	
8月中旬	概算払請求書受領・支払い1回目	
9月下旬～10月中旬	進捗状況の現地調査 ※	
11月1日～12月20日	試験研究等計画変更申請受付	年度途中での新規申請受付(1月6日まで)
11月1日～1月中旬		ヒアリング(年度途中での新規申請分) ※
1月中旬～2月上旬	経理関係の現地調査	進捗状況及び経理関係の現地調査(年度途中での新規申請分) ※
2月中旬	試験研究等計画変更承認通知	助成金交付決定通知(年度途中での新規申請分)
3月下旬	概算払請求書受領・支払い2回目	概算払請求書受領(年度途中での新規申請分)
3月31日	実績報告書受付	
4月下旬	確定・返還通知	

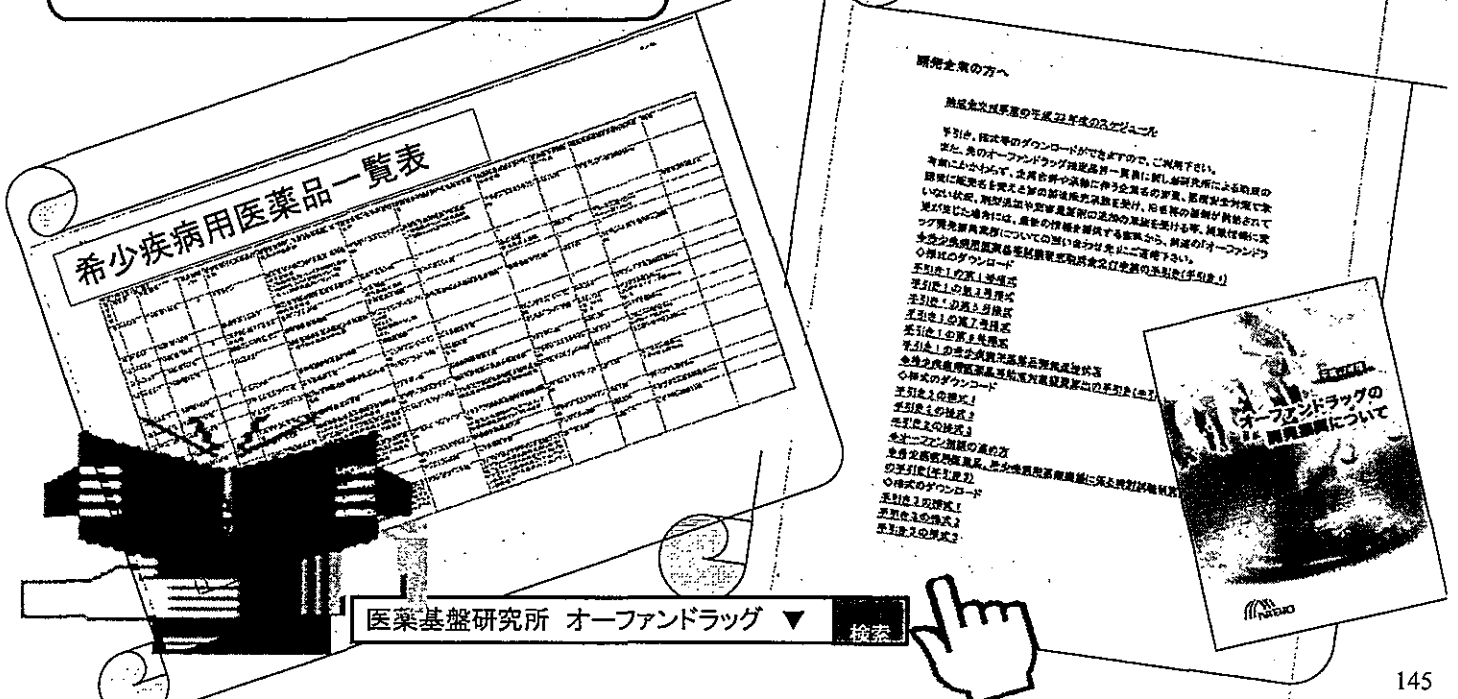
※ PO制度: 医薬品等の開発に特化した基盤研究所の専門スタッフの活用

希少疾病用医薬品等開発振興事業

評価の
視点

ホームページ等による公開により、助成金交付事業の透明性が確保されているか。

ホームページ等による公開



医薬基盤研究所 オーファンドラッグ ▼ 検索

評価の
視点

助成金交付品目について、企業に対し開発状況の報告を求め、助成終了後も製造販売承認までの状況を把握しているか。

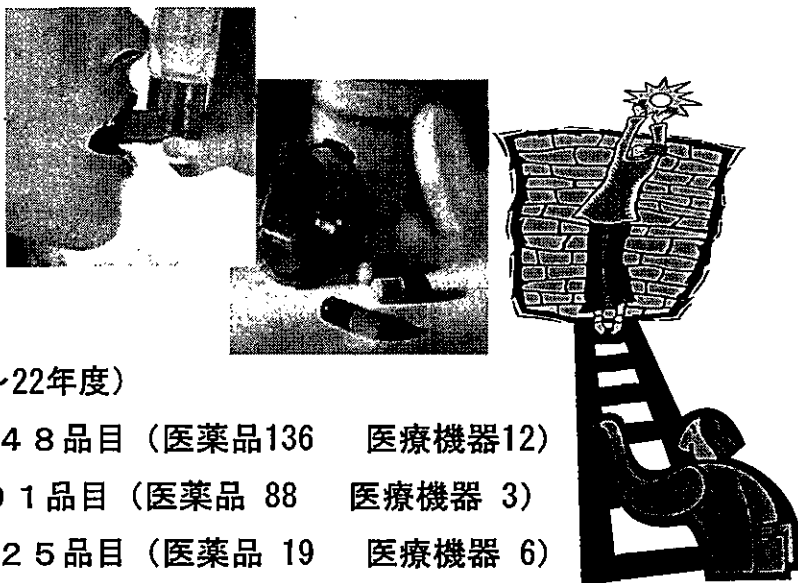
助成金交付実績と開発状況

開発企業に対し、開発状況、製造販売承認申請後の審査状況等についての報告を求めた。

製造販売承認や指定取消の情報については、即時報告を受け、内容・詳細を確認の上、当所のホームページ上のオーファンドラッグ一覧表に反映させた。

平成22年度助成金交付状況 平成23年3月31日現在

助成品目数	15品目
医薬品	12品目
医療機器	3品目
助成金額	6億5千万円
医薬品	6億円
医療機器	5千万円



助成金交付後の開発状況（平成5～22年度）

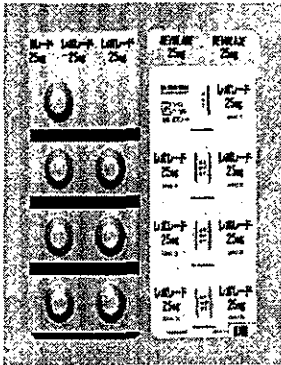
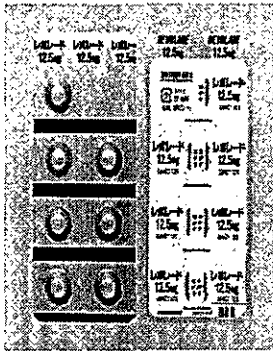
助成品目総数	148品目	（医薬品136	医療機器12）
これまでに承認された品目数	91品目	（医薬品88	医療機器3）
開発中	25品目	（医薬品19	医療機器6）

オーファン助成金交付後の開発状況

（平成21、22年度に製造販売承認を受けたオーファンドラッグ・オーファンデバイス）

年度	医薬品名	効能効果又は使用目的	企業名
21	バンコマイシン眼軟膏1%	<適応菌種>バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE) <適応症>既存治療で効果不十分な下記疾患 結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙囊炎	東亜薬品㈱
22	沈降インフルエンザワクチンH5N1「化血研」	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	一般財団法人化学及血清療法研究所
22	レボレード錠12.5mg レボレード錠25mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病	グラクソ・スミスクライン㈱
22	ヴォリプリス錠2.5mg	肺動脈性肺高血圧症	グラクソ・スミスクライン㈱
22	植込み型補助人工心臓 EVAHEART	本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。	㈱サンメディカル技術研究所

平成22年度に製造販売承認を受けたオーファンドラッグから (報道発表資料)



(同社資料提供)
株式会社オーファ
原田日比谷クラブ
本町製薬会
大塚・村野製薬クラブ
大塚製薬製薬株式会社

平成22年11月8日
開発元：独立行政法人医薬品開発研究所
大塚製薬株式会社 東京都葛飾区フー-6-2
研究開発部 希少疾病用医薬品開発推進課
〒125-8584 電話：072-641-9934
販売企画部 電話：072-641-9932

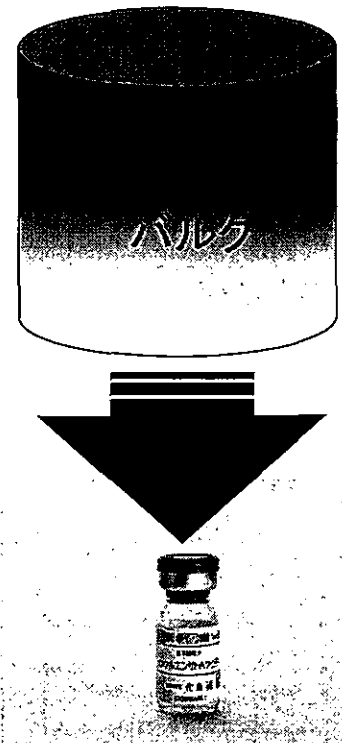
NEEMO

希少疾病用医薬品等開発振興事業で支援したオーファンドラッグが
新薬の地位を受けました！
—新薬インフルエンザ(H5N1)ワクチン—
—遺伝性溶血性小脳減少性疾患治療薬—

独立行政法人医薬品開発研究所（大塚製薬社、以下「開発研」という。）では、設立当初（平成17年4月）より、オーファンドラッグ®を対象とした「希少疾病用医薬品開発振興事業」を行ってまいりました。この度、同事業で支援したオーファンドラッグ2品が希少な医薬品として承認（新薬法の製造販売承認）を受けましたので、お知らせいたします。

1 遺伝性溶血性小脳減少性疾患治療薬
○製 名 ① レボレード錠 12.5mg、レボレード錠 25mg
○一 般 名 エモトロンゾナゾク 25mg錠
○承認日 平成22年12月22日
○使用目的 遺伝性溶血性小脳減少性疾患の治療
○製造販売業者 グラクソ・スミエクス・イン株式会社
○オーファンドラッグ指定番号（厚生労働省）
（14）第15号（平成19年5月10日告示）
○開発研の名称 07-0715-22
○承認後による納付金交付予定 平成19、20、21年度

2 高病原性インフルエンザ(H5N1)ワクチン
○製 名 高病原性インフルエンザワクチンH5N1（佐賀県）
○一 般 名 佐賀県産高病原性インフルエンザワクチンH5N1
○承認日 平成22年12月22日
○承認後 佐賀県、高病原性インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。
○製造販売業者 佐賀県立人畜共通衛生学研究所
○オーファンドラッグ指定番号（厚生労働省）
（14）第15号（平成19年5月10日告示）
○開発研の名称 佐賀県産高病原性インフルエンザ(H5N1)
○承認後による納付金交付予定 平成19、20年度



平成22年度に製造販売承認を受けたオーファンデバイスから (報道発表資料)

(同社資料提供)
株式会社オーファ
原田日比谷クラブ
本町製薬会
大塚・村野製薬クラブ
大塚製薬製薬株式会社

平成22年12月10日
開発元：独立行政法人医薬品開発研究所
大塚製薬株式会社 東京都葛飾区フー-6-2
研究開発部 希少疾病用医薬品開発推進課
〒125-8584 電話：072-641-9934
販売企画部 電話：072-641-9932

NEEMO

希少疾病用医薬品等開発振興事業で支援した
オーファンデバイス(オーファンデバイス)が
新薬機器の承認を受けました！
—希少な型格的な人工心臓VALHEART—

独立行政法人医薬品開発研究所（大塚製薬社、以下「開発研」という。）では、設立当初（平成17年4月）より、オーファンドラッグ®を対象とした「希少疾病用医薬品開発振興事業」を行ってまいりましたが、この度、同事業で支援したオーファンデバイス1品が希少な医薬品として承認（新薬法の製造販売承認）を受けましたので、お知らせいたします。

希少な型格的な人工心臓VALHEART
○一 般 名 希少な型格的な人工心臓VALHEART
○承認日 平成22年12月8日
○使用目的 本薬は、心臓移植前の重症心不全患者、および体外式補助人工心臓などの補助循環法によって治療した状態に陥つており、かつ、心臓移植以外に治療法が限られる患者に対して、心臓移植までの期間に使用される。
○製造販売業者 株式会社オーファ（大塚製薬研究所）
○オーファンデバイス指定番号（厚生労働省）
（14）第15号（平成19年5月10日告示）
○開発研の名称 希少な型格的な人工心臓VALHEART
○承認後による納付金交付予定 平成19、20年度

※1 オーファンドラッグとは
希少な型格的な人工心臓VALHEART、遺伝性溶血性小脳減少性疾患治療薬、佐賀県産の高病原性インフルエンザワクチン、他多量に少ないことから研究開発費の回収が困難なため、開発費がなかなか回収できないのが現状です。このような医薬品、医療機器をオーファンドラッグ (Orphan Drug) といいます。また、これらのうち、医薬品の場合はオーファンデバイスとも呼ぶこともあります。

日本人の小柄な体格に適合し、自宅療養を可能とする
小型・高性能の次世代型の植え込み型補助人工心臓



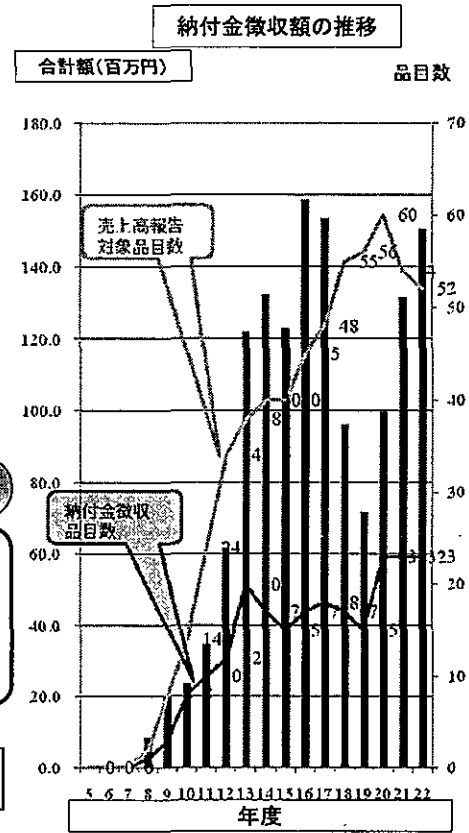
納付金徴収事業(製造販売承認後)

徴収の目的
 基盤研が実施する希少疾病用医薬品等の開発振興業務に充てるため、当該希少疾病用医薬品等の利用により開発企業が得た収益(売上高)の一部を納付金として徴収します。

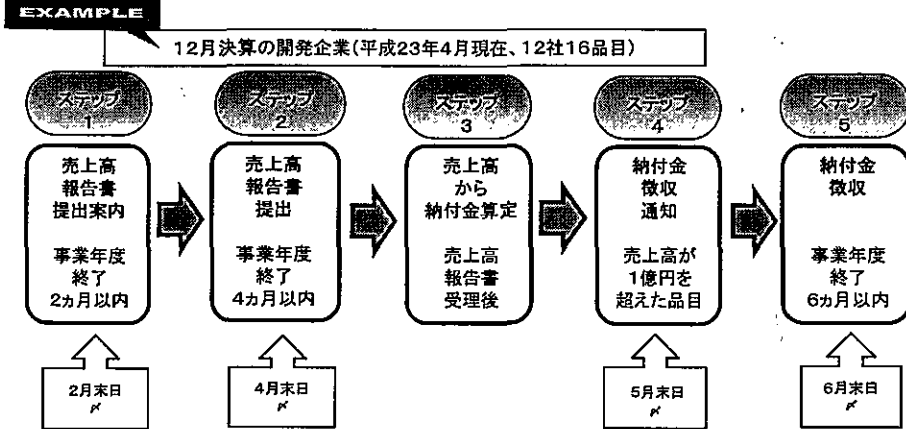
納付金の額
 前事業年度における希少疾病用医薬品等の売上高につき、次の算式により算定した額とします。(事業年度の納付金合計額は 助成金合計額をもって限度とする。)

$$\text{納付金} = (\text{売上高} - 1\text{億円}) \div 100$$
 但し、売上高が1億円以下の場合、納付金は0円とする。

徴収期間
 当該希少疾病用医薬品等の製造販売承認を受けた日から10年間とします。



納付金徴収スケジュール



実用化研究支援事業及び承継事業

研究開発振興(実用化研究支援事業及び承継事業) 自己評定 A

実用化研究支援事業

- ◆医薬品・医療機器のベンチャー企業による実用化段階における研究を支援する事業。
 - 平成16年度から平成22年度までに19件に委託(総額64億5千8百万円)
 - 研究成果による収益が出れば、本業務の寄与度に応じて基盤研に納付させる仕組み
 - 平成22年度末で65億5千万円の繰越欠損金が計上されている。

承継事業(旧出融資事業)

- ◆医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(旧医薬品機構)が昭和62年度から平成15年度まで実施していた医薬品開発に向けた出融資事業を医薬基盤研究所が承継事業として引き継ぎ、出資法人の成果管理及び貸付金回収を実施。
 - 出資事業は、15の研究開発法人に対して出資がなされた。これまでに13法人が清算され、現在存続するのは2法人であるが、そのうち1法人については清算手続きに入っており、残る1法人で製品化に向けた開発が行われている。平成22年度末で256億1千1百万円の繰越欠損金が計上されている。
 - 融資事業は32件の研究課題に対して、49億3千8百万円が融資され、これまでに計画通り返済がなされており、平成25年度で返済が終了する予定。

数値目標

外部専門家、プログラムオフィサー等を活用した指導・助言を行い、中期目標期間中に研究成果による収益が見込まれる案件の5件確保を目指していること。

<実用化研究支援事業>

平成22年度中に当所に納付金として納付されたものはないが、これまで事業者に収益が得られたと当所で把握している案件が2件、収益が見込まれる案件が3件ある。(いずれも当所への納付金額未確定)
 また、これまでに治験開始に至った案件が13件、うち1件が欧州において承認申請が行われている。

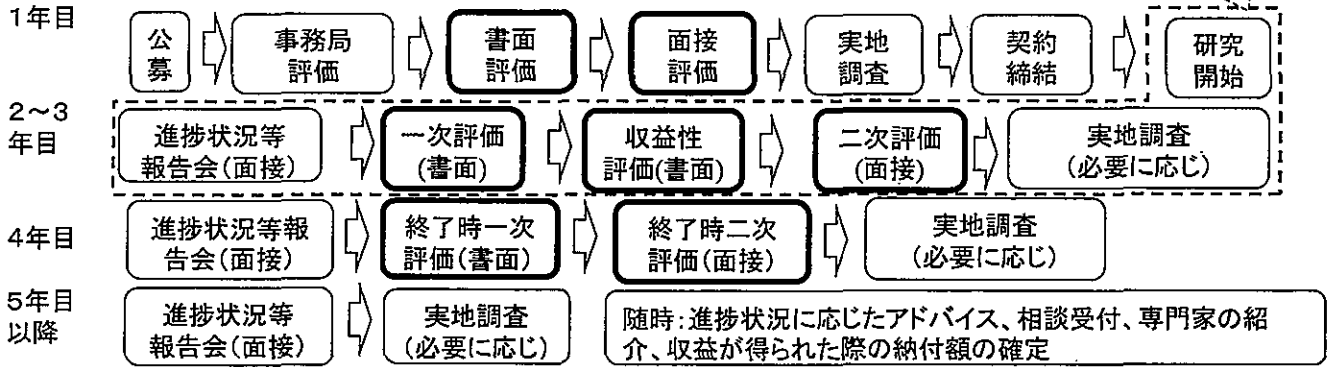
<承継事業>

出資事業の1事業者で収益が得られている。

実用化研究支援事業

実用化研究支援事業の流れ(太枠の部分が外部有識者による評価)

研究期間



評価の視点

- ・プログラムオフィサー等を活用し、研究開発の進捗管理等が適切に行われているか。
- ・外部専門家等の活用により、実効性のある評価が実施されているか。
- ・適正な評価体制の構築を図るため、事業化計画等の適正な評価項目が設定されているか。

①研究開発の指導・管理体制の構築

プログラムオフィサー等の参加する進捗状況等報告会で報告を求め、研究開発の進捗状況を把握。

②外部評価委員による評価の実施

- ・20年度採択分の年次評価、19年度採択分の終了時評価については、一次評価(書面評価)、二次評価(面接審査)を、外部有識者で構成する実用化研究評価委員会で実施した。
- ・年次評価については、収益性評価部会において収益性、経営・財務の観点からの評価も行った。

③評価項目の設定

研究計画の達成度、今後の研究計画の妥当性、研究継続能力、実用化計画の妥当性などの評価項目を設定するとともに、項目間のウェイト付けを行った。

152

実用化研究支援事業

評価の視点

実用化研究支援事業の在り方の見直しは行われているか。

平成23年度から廃止とした。

評価の視点

- ・外部専門家、プログラムオフィサー等による年次評価、終了時評価、終了後のフォローアップが適切に行われているか。
- ・継続課題については、外部専門家による評価結果を研究開発資金の配分に反映させ、バイドール方式により委託研究契約を締結しているか。
- ・欠損金の減少に向けた検討を行うとともに、進捗状況のフォローにより、研究成果の早期実用化に向けた指導・助言が行われているか。

①研究進捗状況の把握

年次評価及び終了時評価の実施、進捗状況報告会の実施により進捗状況等を把握し、早期実用化へ向け、研究開発計画や研究体制の見直しについて指導・助言を行った。

②評価結果の配分額への反映、バイドール方式による委託契約

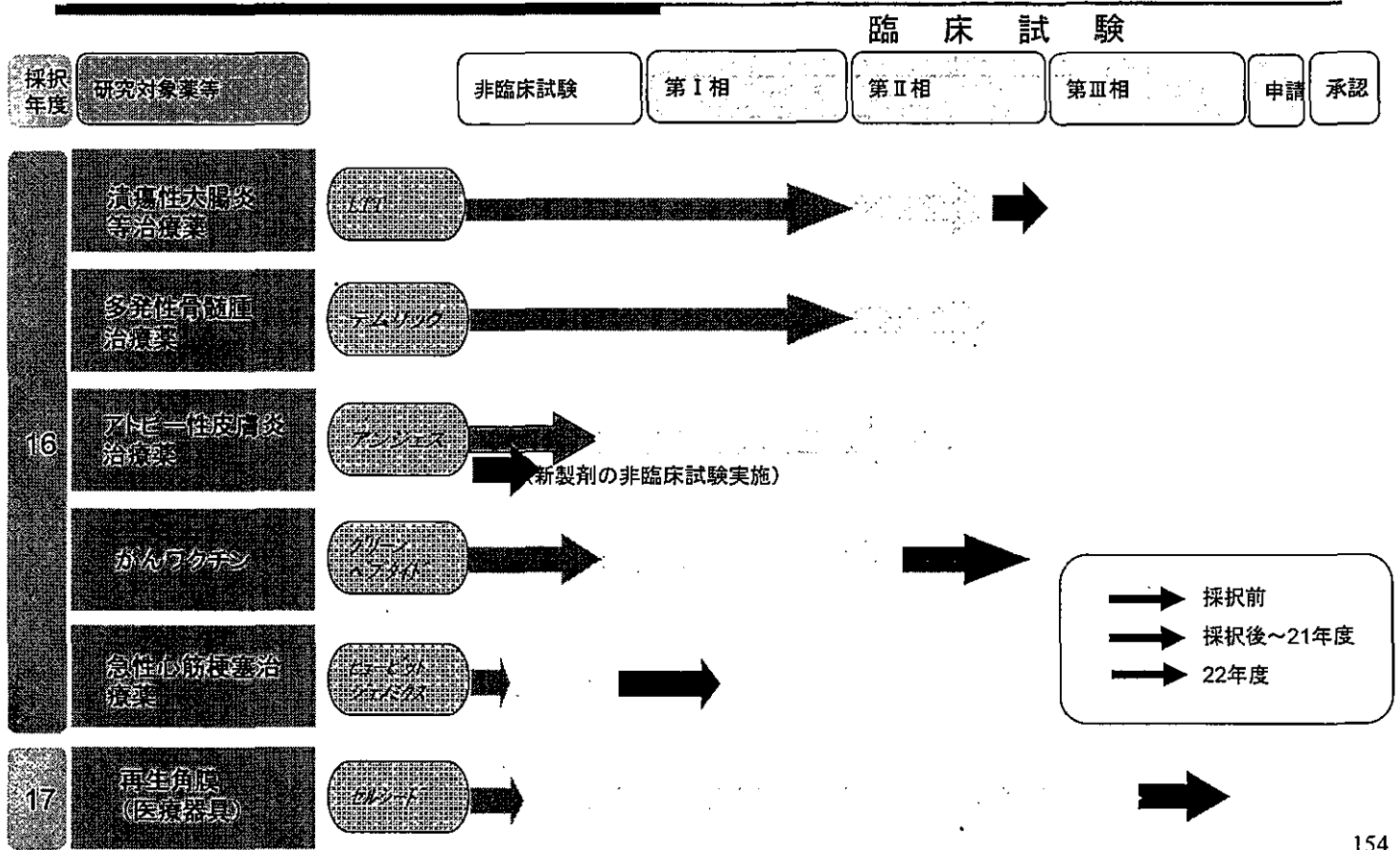
継続課題については、評価結果及び研究の進捗状況等を研究開発資金の配分に反映させ、委託先企業との間でバイドール方式による委託研究契約を実施した。

③繰越欠損金の減少について

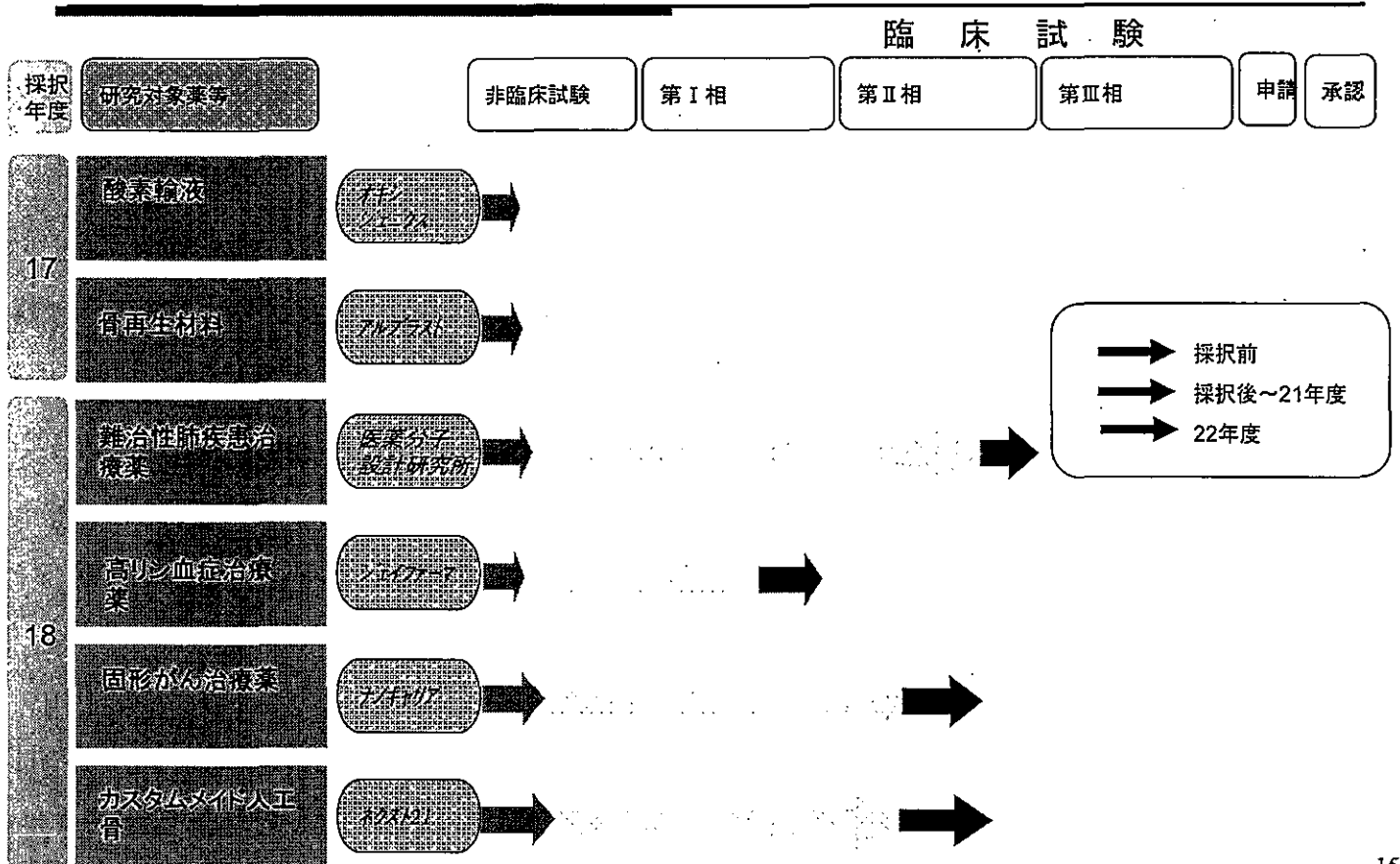
繰越欠損金に関する計画策定委員会において、繰越欠損金減少に向けた検討を行った。

153

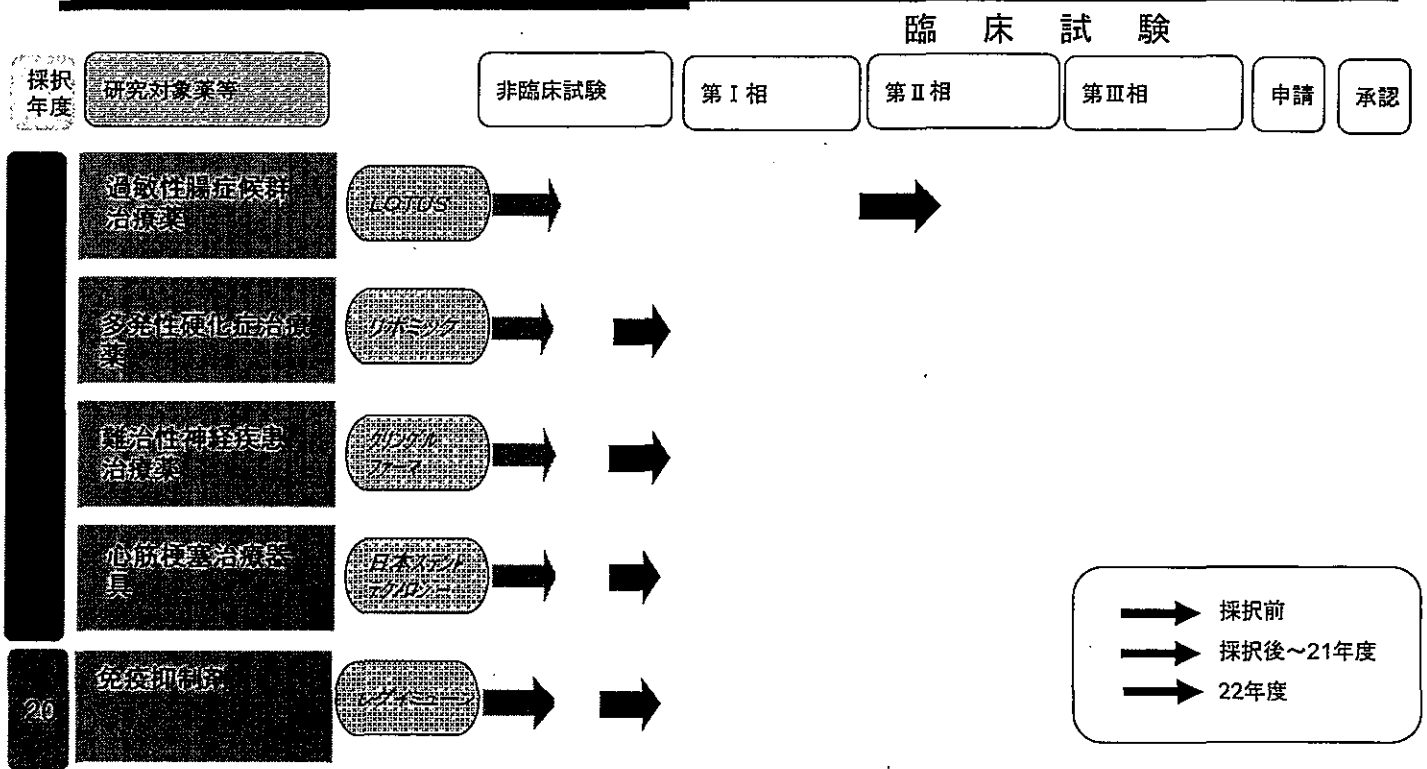
実用化研究支援事業採択案件 1



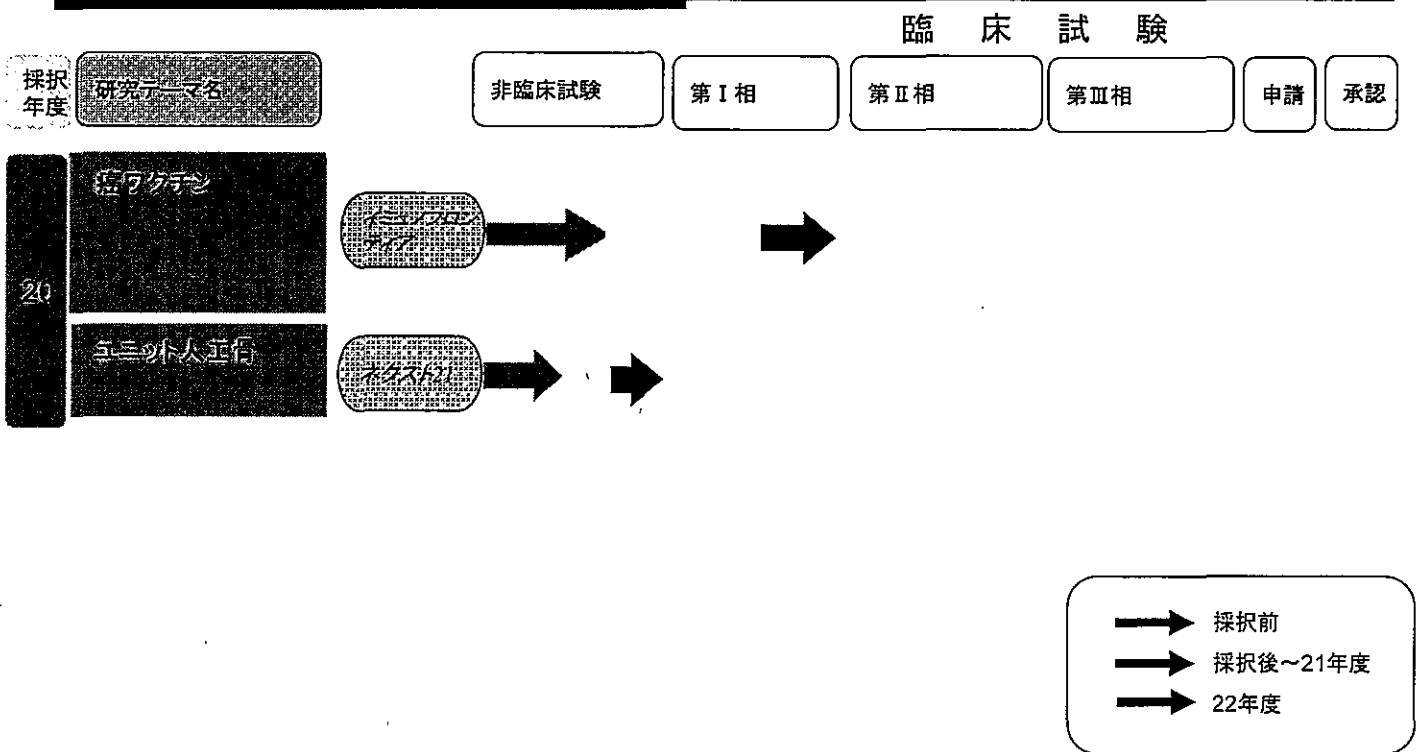
実用化研究支援事業採択案件 2



実用化研究支援事業採択案件 3



実用化研究支援事業採択案件 4



承認申請に至った例(欧州)

角膜再生上皮シートに関する事業者のプレスリリース



会社

会社名 株式会社セルシード
 代表取締役社長 長谷川 幸雄
 (Eメール) 代表取締役社長 長谷川 幸雄
 代表取締役社長 長谷川 幸雄
 代表取締役社長 長谷川 幸雄
 代表取締役社長 長谷川 幸雄

角膜再生上皮シート欧州承認申請進捗のお知らせ

この度当社が欧州における角膜再生上皮シート販売承認の取得のために欧州医薬品庁(European Medicines Agency)に承認申請を提出し、欧州医薬品庁よりその承認申請を受理していただいております。

当社は、「角膜シート再生医療事業」として、日本製の再生医療プラットフォーム技術である「細胞シート工法」に基づき角膜移植を代替することによって新たな視覚を創出する「角膜シート再生医療」の事業化に取り組んでおります。現在当社はこの角膜シート再生医療事業の最終的研究開発を推進しております。角膜再生上皮シートはその中で最も事業化に近い段階にあるものです。

角膜再生上皮シートにつきましては、平成19年にフランス・リヨン国立病院における臨床を開始して以来、欧州における承認申請を推進しております。

一般的に医薬品の開発には臨床試験期間の承認が必要であり、この承認の取得にあたっては適切な安全性と有効性を示すことが求められます。このため、当社は平成19年よりリヨン国立病院において高度の角膜上皮細胞培養を適応化するための臨床を開始し、その結果を今回の承認申請書の一部として提出いたしました。また、リヨン国立病院における臨床の進捗と並行して、角膜再生上皮シート製造体制の構築や承認に必要な承認申請資料の整備などに取り組んでまいりました。なお、今回の承認申請提出に先立ち、製造承認における基本的な承認申請が完了しております。

欧州(EU)医薬品庁の承認申請に際して再生医療製品は従来型医薬品や従来型医療機器と區別して「先進医療医薬品(Advanced Therapy Medicinal Product)」に分類されており、その承認審査はEU加盟国間の承認期間内ではなくEUレベルの承認行政を司る欧州医薬品庁が担当しております。欧州医薬品庁の承認審査において承認申請に関する安全性・有効性を認められた医薬品はEU加盟国に欧州委員会の承認承認を得ることになりますが、この欧州委員会の承認承認はEU加盟国を中心とするEU加盟国28ヶ国において承認承認としての効力を有します。従って、角膜再生上皮シートが欧州委員会の承認承認を得た場合、欧州28ヶ国で正式な承認を得ることとなります。当社は、平成28年2月に実施した承認承認を契機として、上述のような様々な承認申請を進めながら欧州医薬品庁との承認申請を進めながら、今後の承認申請を進めたいと考えております。

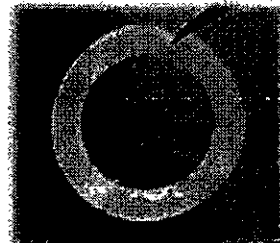
当社が推進する限りでは、本件は日本企業が海外先進国で再生医療製品に関する承認申請

を進めたいというケースであり、また欧州医薬品庁が受け付けた再生医療製品に関する承認申請として見ても珍しいケースと見られます。

なお本社の再生医療事業に関する情報は各メディア各社、各関係機関、各関係機関、各関係機関より多くの方にご覧いただき、再生医療の発展に貢献していただければ幸いです。また、再生医療の発展に貢献していただければ幸いです。また、再生医療の発展に貢献していただければ幸いです。

一方、今後の再生医療事業は角膜再生上皮シートの製造承認取得に際しては臨床試験の進捗を踏まえて行われます。当社は、一日でも早く角膜再生上皮シートの事業化を実現して角膜シート再生医療の普及を一人でも多くの患者さまにお届けできるよう引き続き取り組んでまいります。本件におかれましてはご質問のご連絡とご返信を賜りますようお願い申し上げます。

なお、本社は平成28年2月14日付「平成28年1月10日～平成28年12月31日までの期間限定承認申請」に係る承認申請について、平成28年12月31日までに承認申請書の提出が完了したものであり、従って承認申請書の平成28年12月31日までに承認申請書の提出が完了したものと見られます。



(株)セルシード提供
(細胞シート)

承継事業(旧出融資事業)

<出資事業>

会社名(出資期間)	研究目的	現状
創業技術研究所(H4.3~H11.3)	抗ウイルス薬創製のための基盤技術に関する研究開発	帯状疱疹に効果のある化合物を発見。健康成人で行われた第Ⅱ相試験でみられた重篤副作用を精査した結果、開発中止が決定され、清算手続きが開始された。
創ディナベック研究所(H7.3~H16.3)	遺伝子治療製剤の研究	遺伝子治療用ベクター(センダイウイルスベクター他)の開発に成功。重症虚血肢を対象疾患とする臨床研究を実施中。

出資事業の存続法人に関連した研究の報道等

- ◆(株)ディナベック研究所の所有する特許使用許諾を得たディナベック(株)に関して、各種報道がなされている。
 - ・iPS細胞作成キットを発売(2010年6月)
 - ・iPS細胞を血中リンパ球から作成(2010年7月)
 - ・肺の遺伝性難病「嚢胞性線維症」のイギリスでの治験にあたり技術提供(2010年12月)
 - ・センダイウイルスを用いてエイズワクチンの製品化を目指す(2011年1月、3月)

出資事業



・出資法人に対し、事業状況等についての報告を求め、欠損金の減少に向けた検討を行うとともに、収益最大化のための指導を行っているか。
 ・期待される収益が管理コストを上回る可能性がないと判断された場合は、速やかに出資法人の解散整理等の措置が講じられているか。

①収益最大化のための指導の実施

- ・事業報告書、事業計画書、研究成果報告書、財務諸表等の資料を当所で内容確認を行うとともに、実地調査の実施、各出資法人の株主総会への出席等、様々な機会を捉え、現況の確認及び収益最大化のための指導・助言を行った。
- ・各出資法人及び各出資法人の特許の使用許諾を受けた導出先企業に、外部専門家から構成される成果管理委員会への出席を求め、面接評価を実施するとともに、製品化に向けた開発の進行状況を踏まえ、収益最大化のための指導・助言を行った。

②繰越欠損金の減少に関する検討

- ・成果管理委員会の意見も踏まえ、各出資法人が将来的に管理コストを上回る収益を上げる可能性がないと判断される場合は、速やかに解散整理等の措置を講ずることとしている。22年度は(株)エイジーン研究所を清算した。

融資事業



貸付金の回収について、関係規定に基づき計画的かつ確実に進められているか。

融資事業に係る貸付金の回収を計画的かつ確実に進めた。(32件中30件の回収が終了している。)

機動的かつ効率的な業務運営、業務運営の効率化に伴う経費節減等、財務内容の改善に関する事項、その他業務運営に関する重要事項

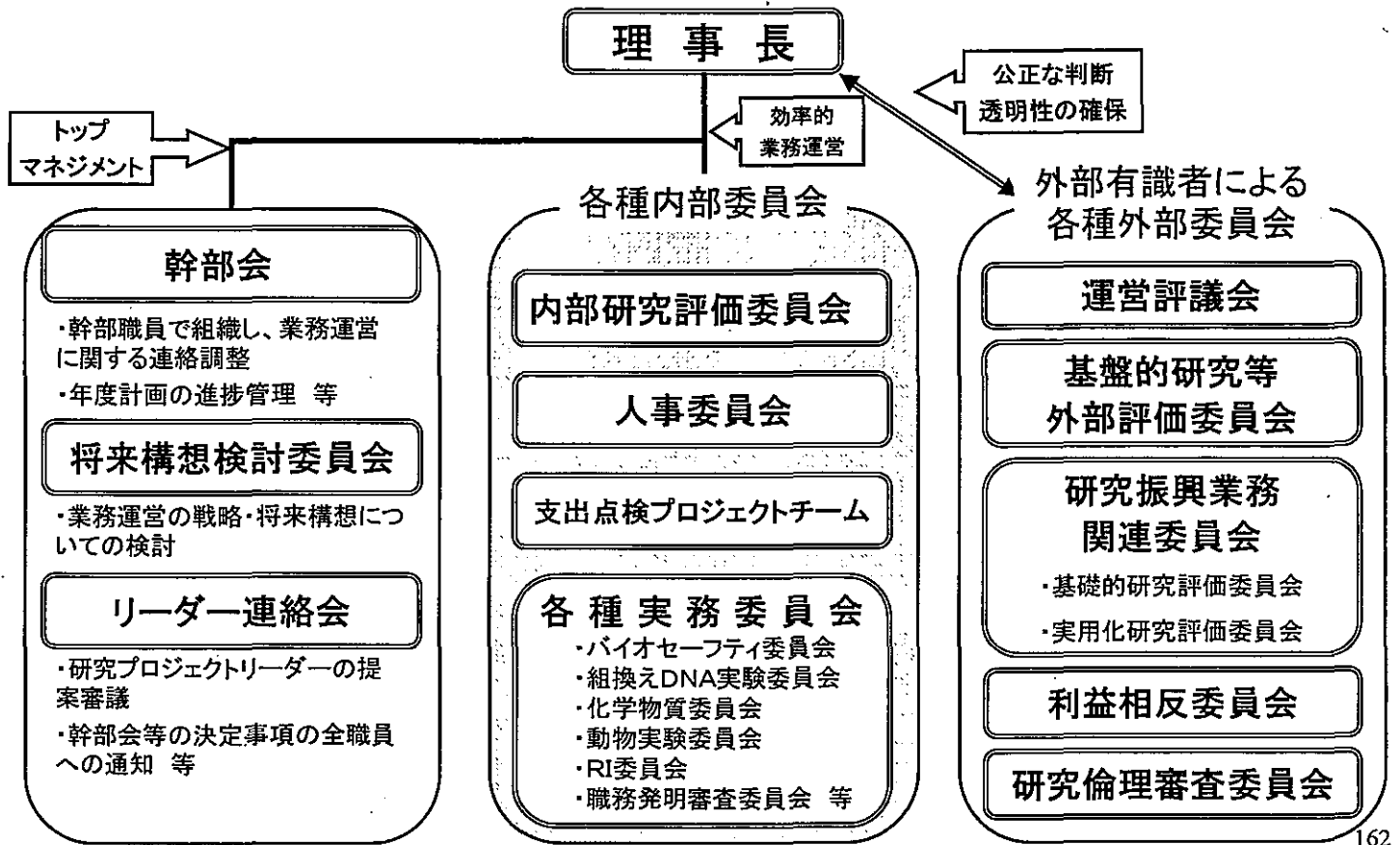
1. 機動的かつ効率的な業務運営
2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等
3. 財務内容の改善に関する事項
4. その他業務運営に関する重要事項
 - (1) 人事に関する事項
 - (2) セキュリティの確保
 - (3) 施設及び設備に関する事項

<h2>1. 機動的かつ効率的な業務運営</h2>		自己評定 A
評価の 視点	<ul style="list-style-type: none"> ・理事長の経営判断が迅速に反映される組織体制の構築 ・弾力的な人事配置、柔軟かつ効率的な組織形態の維持、業務の進捗状況の適切な管理 ・国家公務員の再就職ポストの廃止 ・内部統制に係る取組 ・生命倫理・安全面に配慮した研究実施への支援 ・中期計画及び業務計画のフォローアップ ・業務改善のための役職員のイニシアティブの把握・分析、評価 	
<p><22年度実績> 業務運営体制の強化、トップマネジメント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(9回)の開催 ・各種の外部委員会と内部委員会の開催 ・プロジェクトチーム制による機動的な研究体制 ・国家公務員OBポストの全廃止(監事職の廃止) ・内部統制の強化(コンプライアンス委員会等による法令等の遵守の推進) 		

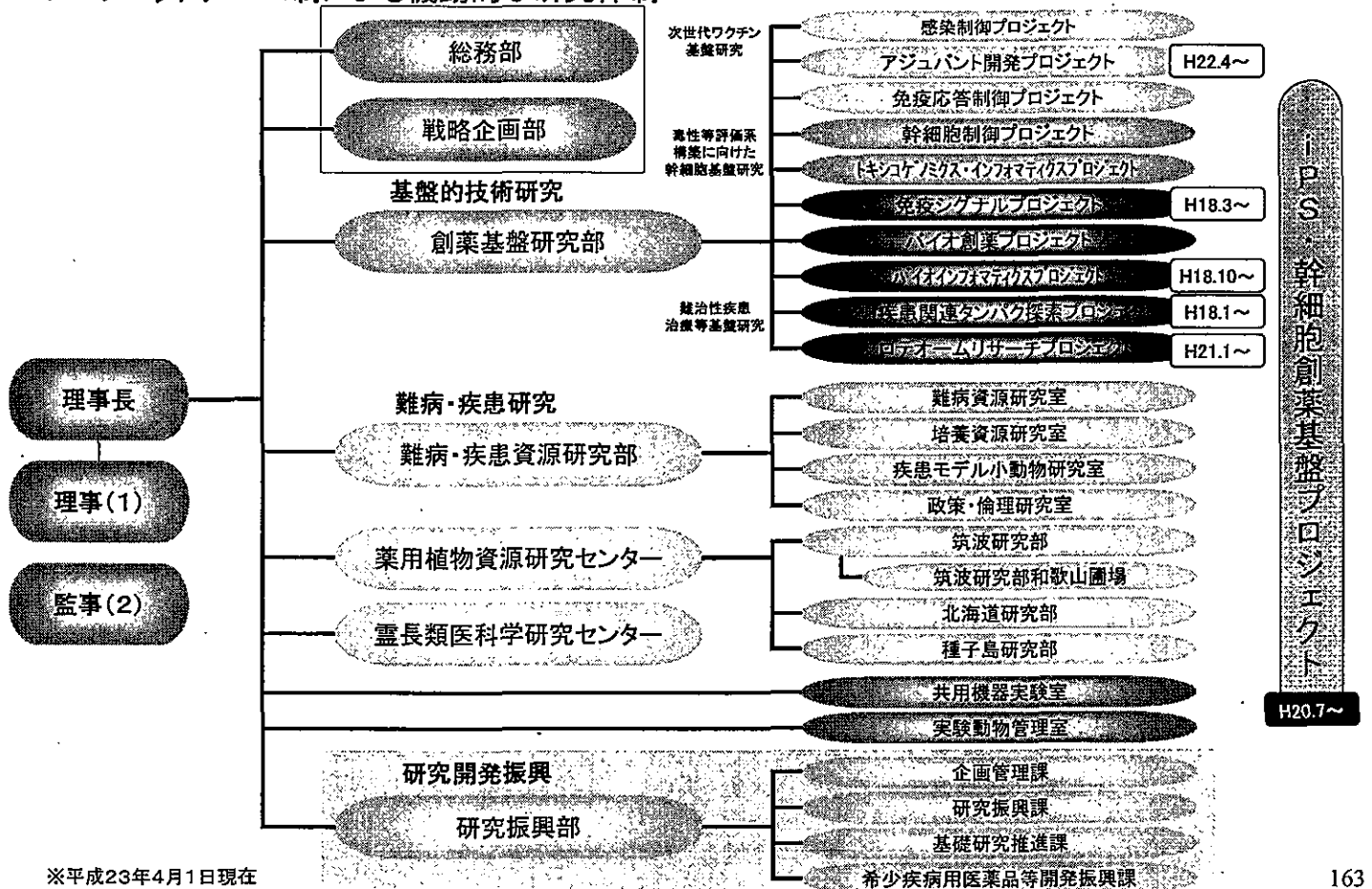
理事長のトップマネジメントによる迅速な業務運営、研究テーマごとのプロジェクト制の推進、国家公務員再就職ポストの廃止、内部統制の取組の強化

→機動的かつ効率的な業務運営について中期目標を上回る成果を達成

医薬基盤研究所における業務運営体制



業務運営体制の強化、トップマネジメント(2) プロジェクトチーム制による機動的な研究体制



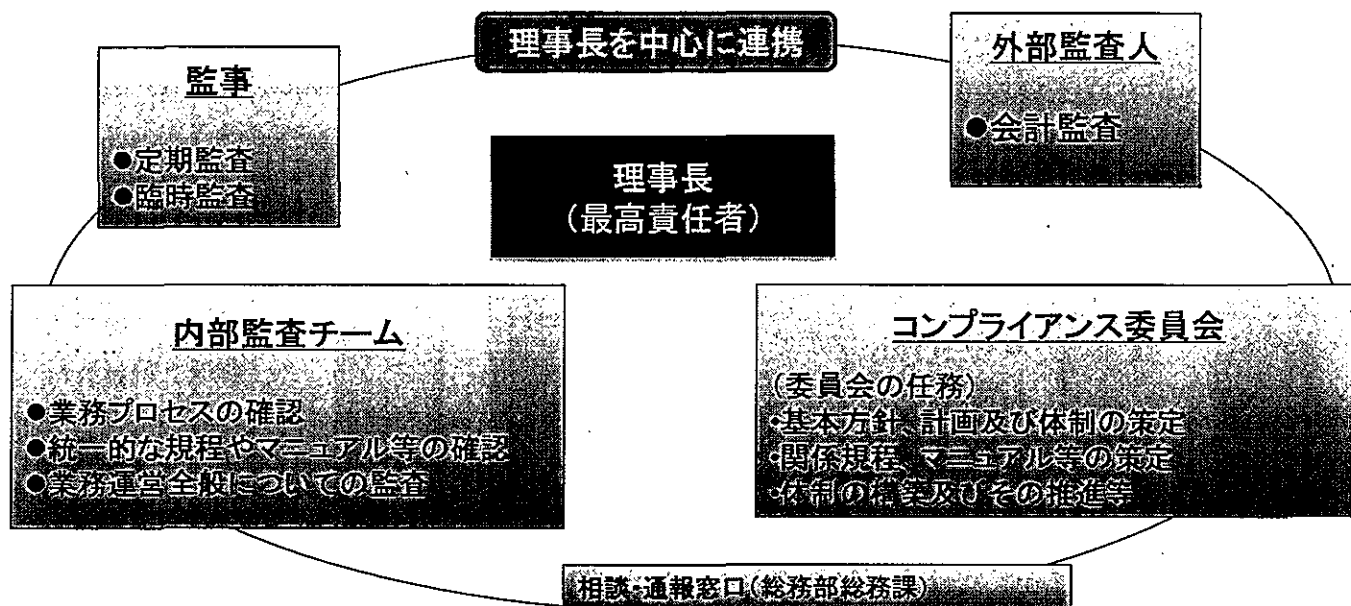
評価の
視点

内部統制(業務の有効性・効率性、法令等の遵守、資産の保全、財務報告等の信頼性)に係る取組についての評価の実施

<平成22年度実績>

○監事による業務の有効性・効率性等の評価、コンプライアンス委員会と関係者の連携による法令等の遵守の推進

(基盤研の体制)



164

2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

自己評価 A

中期目標期間を見通した経費節減

数値
目標

- 【一般管理費(人件費を除く。)]
・中期目標期間終了時まで平成22年度と比較して15%程度削減
- 【事業費(競争的資金を除く)]
・中期目標期間終了時まで平成22年度と比較して6.2%程度削減
- 【人件費(総人件費改革)]
・平成22年度実績で平成17年度と比較して、5%以上削減
・平成24年度以降も毎年度1%以上削減

評価の
視点

- 【給与水準]
・国家公務員と比較して適正な給与水準の設定
・ラスパイレス指数の検証

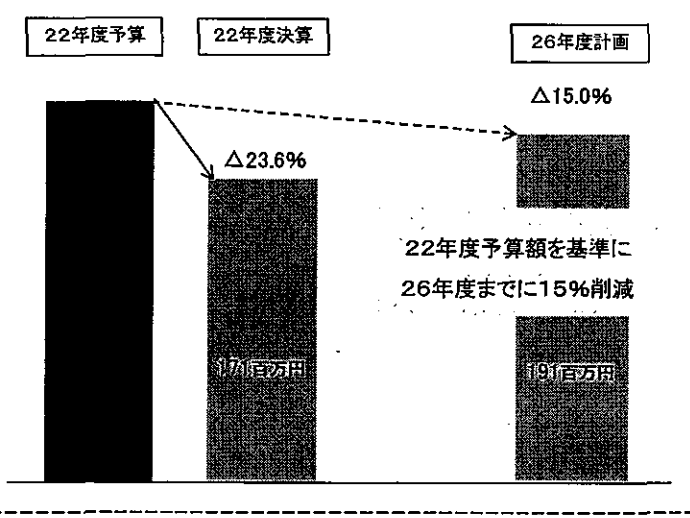
165

中期目標期間を見通した経費削減(1)

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

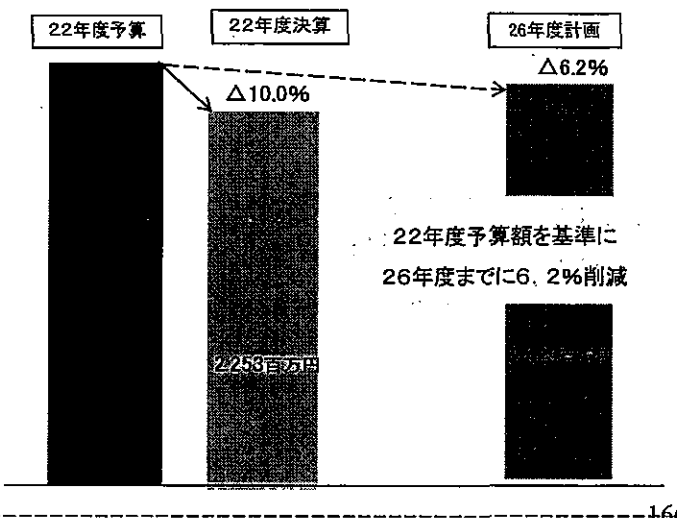
一般管理費

数値目標
22年度予算額にかかる一般管理費について26年度までに15%削減する。



事業費 (競争的資金は除く)

数値目標
22年度予算額にかかる事業費(競争的資金を除く)について26年度までに6.2%削減する。



中期目標期間を見通した経費削減(2) 総人件費改革への取組

数値目標
平成17年度基準額と比較して平成22年度実績において5%以上の削減

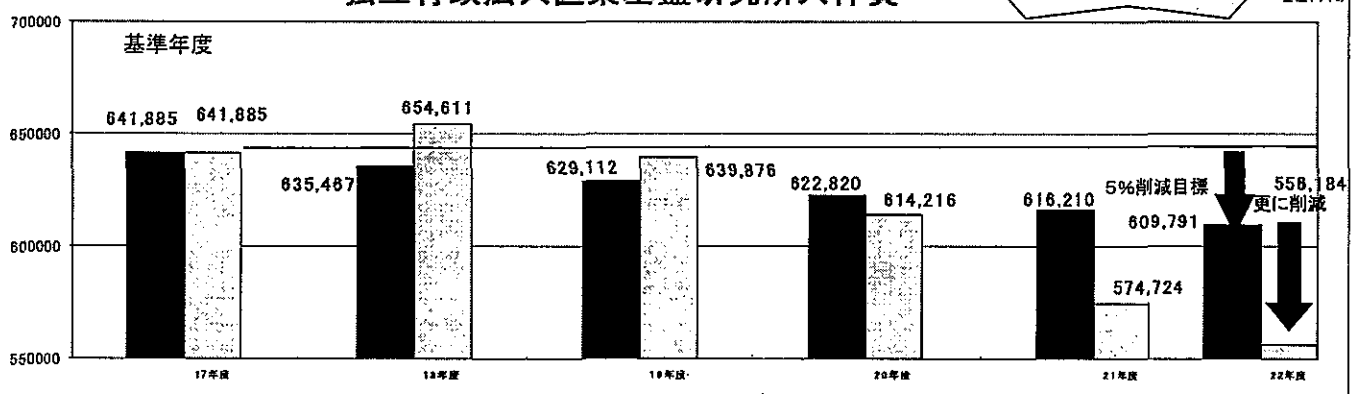
＜平成22年度実績＞
支給総額は基準年度と比較して13.4%の減少

平成17年度決算額(641,885千円)
85,701千円
平成22年度決算額(556,184千円)

減少

独立行政法人医薬基盤研究所人件費

中期計画の目標を上回る成果を達成!



■ 削減見込 □ 実施額(決算額)

人件費改革の目標(5年で5%:641,885千円→609,791千円)を大きく上回る削減を達成

*「総人件費改革」とは、「行政改革の重要方針」(平成17年12月24日閣議決定)に基づく総人件費改革の取組を踏まえた人件費の削減額
*「支給総額」とは、常勤役員に支給された報酬、給与、賞与、その他の手当額の合計(総人件費改革の対象経費)

中期計画を見通した経費削減(3) 給与水準

評価の視点

①国家公務員と比較して適正な給与水準の設定 ②ラスパイレス指数の検証

給与水準<平成22年度実績>

当研究所の研究職員及び事務職員の平均給与を、①国家公務員、②他法人をそれぞれ100として比較すると、
 ①对国家公務員(行政職(-)) 113.2 (研究職) 92.2
 ②对他法人(事務・技術職員) 107.7 (研究職員) 91.4

☆国家公務員と同一の給与体系(適正な給与水準)

- ・事務職員は、国からの出向者であり、給与水準も国と同一の体系
 - ・各職員への支給額は国に在籍していたときと基本的に同じ
 - ・国の給与改正に連動した給与水準の見直しを実施
 - ・法人独自の手当もなく、ラスパイレス指数が目指している目的は達成済
- * 行政職6級相当以上の管理職を除いた職員に係るラスパイレス指数は100.8

対国家公務員で
数値が上回る
要因
(事務職員)

人件費の効率化

- ・定型的業務については、非常勤職員・派遣職員等を活用し人件費を抑制
- ・非常勤職員等はラスパイレス指数の対象が管理職の割合が多いため、ラスパイレス指数が上昇

職務の専門性(医学・薬学分野等)

- ・国家公務員と比較して高い学歴の職員が多い
- ・民間賃金が高い地域(東京)に在職していた職員が出向している職員が当研究所出向後も異動保障として前在職地と同様の地域手当を支給

ラスパイレス指数の変動が大 事務職員26人の少人数体制

- ・指数の算出根拠である法人給与等実態調査数は少数(17人)
- ・非常勤職員の活用により、管理職の割合が多くなる。
- 人事異動にともなう対象者の変更による指数の変動が大

* 行政職俸給表(一)144,513人(「平成22年度国家公務員給与の概要」)

給与改正に準じた見直し
を引き続き実施、
適正な水準を維持

3 財務内容の改善に関する事項

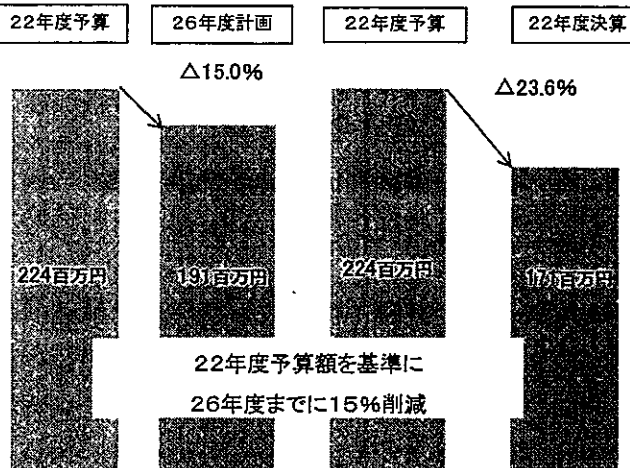
自己評価 A

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

一般管理費

数値
目標

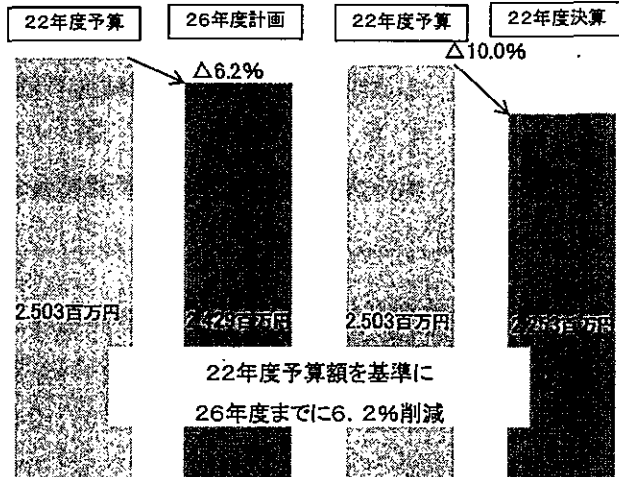
22年度予算額にかかる一般管理費について
26年度までに15%削減する。



事業費 (競争的資金は除く)

数値
目標

22年度予算額にかかる事業費(競争的資金を除く)について26年度までに6.2%削減する。



競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況

評価の
視点

競争的研究資金、受託研究等の獲得に向けた取組みを積極的に行うことにより、自己収入の確保が適切に行われているか。

区 分	平成18年度		平成19年度		平成20年度		平成21年度		平成22年度	
	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)
厚生労働科学研究費補助金	32	1,504,139	43	1,311,595	48	1,071,610	51	1,137,991	48	1,345,572
うち主任研究者分	15	1,417,339	15	1,219,295	15	969,950	18	1,058,941	17	1,286,672
文部科学研究費補助金	17	64,660	18	59,170	29	73,265	43	102,571	54	98,727
うち主任研究者分	15	61,160	14	57,070	17	67,835	26	96,351	35	93,562
共同研究費	12	128,650	12	257,092	20	295,975	24	361,239	28	333,282
産業技術研究助成事業費	2	8,497	1	11,570	1	15,470	1	17,030	1	15,600
精神神経疾患研究委託費	1	2,000	1	2,000	1	2,000	1	2,000	0	0
ヒューマンサイエンス振興財団受託研究費	5	37,800	4	50,299	5	69,500	3	49,999	3	39,700
その他受託研究費	3	34,579	7	167,800	7	188,463	8	186,073	13	184,874
奨励寄付金	10	9,712	9	34,023	9	83,300	10	37,200	5	19,000
施設使用料	42	28,240	74	25,709	111	43,597	146	55,932	175	63,669
合 計		1,818,277		1,919,258		1,843,180		1,950,035		2,100,424

全体件数・金額ともに増加

170

利益剰余金の発生要因

評価の
視点

利益剰余金が計上されている場合、国民生活及び社会経済の安定等の公共上の見地から実施されていることが必要な業務を遂行するという法人の性格に照らし過大な利益となっていないかについて評価が行われているか。(政・独委評価の視点)

開発振興勘定

22年当期末処分利益 約2億6千万円

(発生要因)

- 自己収入で購入した資産の期末評価額であり、会計処理上発生するもの
利益 = 当期に自己収入で購入の資産額 - 減価償却費(過年度購入分を含む)
- 希少疾病用医薬品等開発助成事業の企業の売上納付額から当該事業に係る経費を除いた額

22年度末積立金 0円

171

(1) 人事に関する事項

- 評価の視点
- 適切な研修の実施
 - 適切な人事評価、適正な人事配置
 - 有能な人材を求めるための工夫
 - 適切な人事管理(製薬企業等との関係)

<22年度実績> セミナーや研究発表会の積極的実施、人事の透明性の確保、業績に基づく人事評価の実施、所内共用LANシステムのセキュリティ確保

研修の実施等

- ・国内外の研究所等の外部講師によるセミナーの開催(平成22年度: 21回)
- ・所内各プロジェクトの当番制による「定例研究発表会」の開催(平成22年度: 8回)
- ・他機関開催のセミナーへの参加(平成22年度: 9回)
- ・組換えDNA実験等実験従事者のための内部研修会を実施
- ・放射線取扱主任者講習会を受講
- ・管理部門職員を対象とした独法の法的位置付けに関する専門家のセミナーを開催し基本的な知識を啓発。

所内研究発表会及び研究成果発表会

- ・所内の情報交換を進めるとともに、研究所職員間の連携を促進

人事評価制度の実施

- ・平成21年度の業績評価を、平成22年度賞与に反映

適正な人事配置

- ・平成20年度定年退職者等を再雇用職員として採用
- ・職員の専門性や業務の継続性を確保し適正な人員配置を実施

172

人事に関する事項

職員の採用状況

評価の視点

公募による採用選考等有能な人材を広く求めるための適切な工夫を行っているか。

○研究員の採用

有能な人材を広く募集

- ・「ネイチャー」(日本語版・世界版)等の専門誌への募集広告の掲載
- ・大学等の研究機関への募集依頼、当研究所ホームページによる募集記事の掲載

任期付研究員の採用

人事委員会による中立・公正な選考

○5年以内の任期

【創薬基盤研究部】

- ・アジュバント開発プロジェクトリーダー

【難病・疾患資源研究部】

- ・難病資源研究室研究員



173

常勤職員数

評価の
視点

職員の専門性や業務の継続性を確保した適正な人事配置が行われているか。

平成23年3月31日現在

	実績		当初計画
	17年度当初	22年度末	
理事長	1	1	1
事務職	29	27	33
研究職	41	47	53
(うち任期付研究職)	(3)	(20)	
技術専門員	8	7	8
計	79	82	95

174

(2) セキュリティの確保

評価の
視点

事務室の入退室に係る管理体制が強化されているか。情報システムに係るセキュリティの確保が図られているか。

1. IDカードによる入退室管理システムの新任職員への周知徹底
 - ・高度なセキュリティを必要とするR1区域及びES細胞室について入退出者を限定するなど管理を徹底
2. 所内共用LANシステムの活用と情報セキュリティの維持

【情報セキュリティ対策】

 - 侵入検知システム: 所外からの標的型攻撃・不正アクセスの防止
 - スパムメール対策: 個人情報漏えいの防止

(3) 施設及び設備に関する事項

評価の
視点

施設及び設備に関する計画の実施状況はどのようなものか。

- ・ 霊長類医科学研究センター高度実験棟建設工事設計業務
- ・ 霊長類医科学研究センター高度実験棟建設工事に係る地質調査
- ・ 霊長類医科学研究センター高度実験棟建設工事に係る測量調査
- ・ 霊長類医科学研究センター高度実験棟建設工事に係る土壌汚染調査

175