

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
・高齢ザル
・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



評価項目
8

2. 生物資源研究 (1) 難病・疾患資源研究

自己評価 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。

(ア) 難病研究資源バンク

- ① 収集研究者よりゲノムDNAの濃度を検定しSOP に従い分注し分譲に備え、血漿については再融解せずにバーコード管理の下保管を行った。また、試料分譲案件1件を倫理審査委員会で審査した。
- ② 難病研究資源バンク倫理委員会を4回開催し、試料受入れ案件 12件、試料分譲案件 1 件の承認を得た。収集機関から34 疾患 716試料(HTLV-1 関連疾患、ケネディ病、難治性副腎疾患、iPS 細胞として 21 疾患)を収集し研究資源化を行い、目標を大幅に上回る成果を達成した。
- ③ 本研究所のホームページにおいて難病研究資源の試料データベースの公開を開始し、収集試料の増加に合わせて本データベースの登録試料を増やした。また、シンポジウム「難病研究と創薬 2011」の開催、学会等への参加、パンフレットの配布(3,000部)等の広報を行った。また、メールマガジン「難病バンクニュース」の発行を開始し、環境の整備を行った。(発行部数250)

(イ) 細胞資源研究

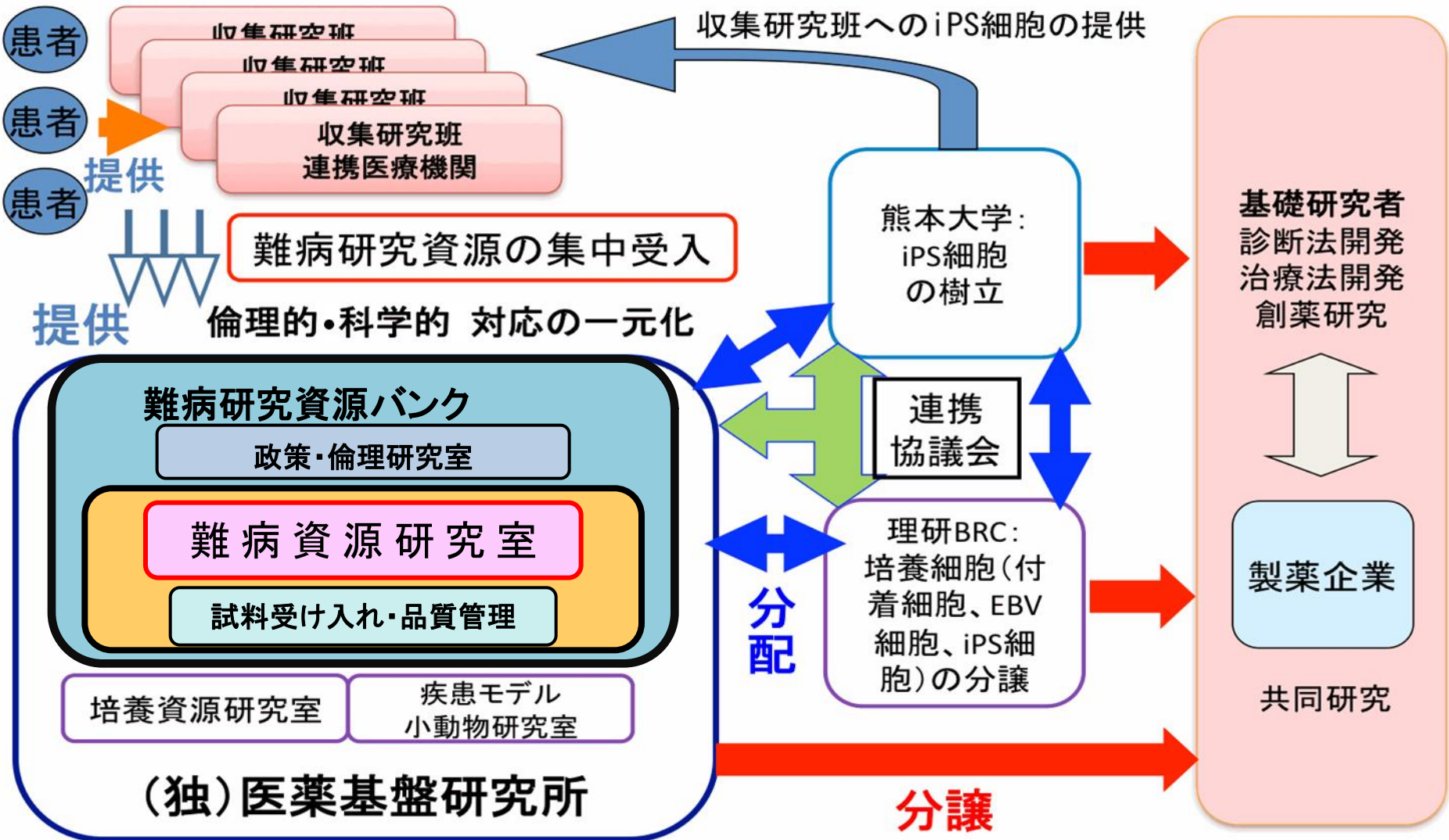
- ① 細胞樹立者から不死化ヒト幹細胞やヒト食道がん由来細胞など86株の新規寄託を受けるとともに、網膜芽細胞腫やコカイン症候群などの難病患者由来細胞株を中心として65株の細胞について、品質管理を実施し、分譲できる細胞資源として整備を行い、目標を大幅に上回る成果を達成した。これらの細胞に関しては細胞情報のデータベース化を行い、本研究所のホームページにおいて公開した。また、細胞のクロスコンタミネーションの問題に関しては、国際連携によりガイドライン策定を実施した。
- ② 品質管理検査としてマイコプラズマ汚染検査(平成23年度204検査)、ヒト細胞個別識別検査(平成23年度420検査)を新規細胞に対して実施し、登録65細胞中マイコプラズマ汚染細胞を17細胞、細胞のクロスコンタミネーションを2種検出し、これらの汚染を排除した。また、保有登録細胞のウイルス汚染検査を継続実施し、679株の検査を終了、53株にウイルス汚染が疑われる結果を得た。これら品質管理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。
- ③ 細胞を3611試料(財団法人ヒューマンサイエンス振興財団からの分譲数3539, 本研究所からの分譲数72(高発がん性遺伝病患者由来細胞46,iPS細胞26))分譲を行った。また、研究サポートサービス(受託サービス)としてマイコプラズマ汚染検査13検体、ヒト細胞個別識別検査60検体、細胞保護預かり277本を実施し、研究者の支援を行った。

(エ) 政策・倫理研究

- ① 本事業の調査研究の成果を活かして、難病研究資源バンクの運営に提言を行うとともに、文書体系の設計・作成を行った。また、難病研究資源バンクの研究倫理審査委員会を4回開催し、12件の審査を行い、全ての承認を得た。難病バンクの運営の経験を活かし、国内、国際議論の中で広報等(国内国外招待講演13件を含む。)を行い、研究資源バンクについての理解を求めるとともに、ルール策定の重要性について賛同を得た。
- ② 昨年度国立高度専門医療研究センター(NC)の理事長会議で、6NC の中央バイオバンクを国立国際医療研究センターに設置することが決定され、本研究事業のリーダーにバイオバンク推進室長及び中央バイオバンク管理室長が委嘱された。平成23年12月から兼任中である。平成23年度内に4回のWG会議が開催され、疾患研究資源バイオバンクについて議論を進めるとともに、本研究所の難病・疾患資源研究部と国立高度専門医療研究センターとの連携を図った。

難病研究資源バンク

厚労省科研費補助金事業 横断的基盤研究分野
 生体試料等の効率的提供の方法に関する研究 3機関役割関係



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



医療機関

- ◎患者由来試料情報
 - ・匿名化された基本的な診療情報
 - ・所在情報
- ◎多型DNA試料
- ◎各種疾患モデル動物
- ◎樹立細胞株 (ES細胞、iPS細胞、幹細胞、培養細胞)
- ◎バイオリソースに関連する治験、臨床研究実施情報

など

国立試験研究機関

- ◎評価モデル
- ◎疾患モデル
- ◎化学物質による影響情報

など

医薬基盤研究所

基盤研の生物資源の一部 (細胞・遺伝子・小動物等) を分譲

- ◎メディカルバイオリソースデータベース
- ◎GeMDBJ 疾患ゲノムデータベース
- ◎難病研究資源バンクデータベース
- ◎創業支援の統合データベース
 - ・トキシコゲノミクスプロジェクト
 - ・TargetMine
- ◎薬用植物データベース
- ◎JCRB生物資源バンクデータベース

など

メディカルバイオリソースデータベース

疾患関連生物資源情報に関するデータベースの統合化および事務局機能

- ・リソース所在情報の共有
- ・付加情報の統合及び高度化
- ・リソースの利用条件の整理

など

医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部
政策・倫理研究室
(厚生労働省)

文部科学省 経済産業省 農林水産省

各省連携 リソース所在情報の交換など

研究連携

リソースの提供

大学・研究機関・製薬企業

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年度 ()はH22年度

政策・倫理研究の活動実績

対応中の臨床研究班(研究者)	18(24)
倫理審査件数	19(10)
倫理審査承認件数	12(8)
収集症例数	409(158)
収集試料数	729(184)
分譲可能試料数	362(174)

- ① 本事業の調査研究に基づいた難病資源バンク運営にあたる文書体系の充実化
- ② 英国国立がん研究所(NCRI)のヒト試料の利用方針についてガイドライン「研究のための試料と情報：利用方針作成のための形」の翻訳(英日対訳版)
- ③ 6NCのバイオバンク議論に加わり、国立国際医療センターの併任を受け、6NCのネットワーク型バイオバンク体制を支援
- ④ 22年より開始した基盤研の8つの生物資源等のデータベースの統合化をさらに進めており、Open TG-GATEs と我々の構築したDBに関しては、その1年間のアクセス件数は以下の表の通りで、ユーザーの利用が拡大中

疾患名	ゲノムDNA	血清	血漿	細胞	iPS
HTLV-1関連脊髄症	95 (68)	0 (45)	255 (0)	169 (0)	-
HTLV-1感染無症候性キャリア	0 (50)	0 (11)	-	-	-
多発性奇形症候群 0(2)疾患	0 (2)	-	-	-	-
ケネディー症候群	12 (0)	-	-	-	-
難治性副腎疾患 11(0)疾患	-	64 (0)	64 (0)	-	-
iPS細胞 21(3)疾患	-	-	-	-	62 (8)
計	107 (120)	64 (56)	319 (0)	169 (0)	62 (8)

データベース名	Open TG-GATEs	MBRDB
アクセス件数	75,899	36,973

生物資源の提供業務に係る業績

年次目標3000アンプル

HSより分譲(細胞)

3539アンプル

(H22:3288アンプル)

年次目標は十分に達成！！

基盤研より分譲(難病細胞) **23件46アンプル**

110万円

(H22:14件30アンプル)

(ヒトiPS細胞)

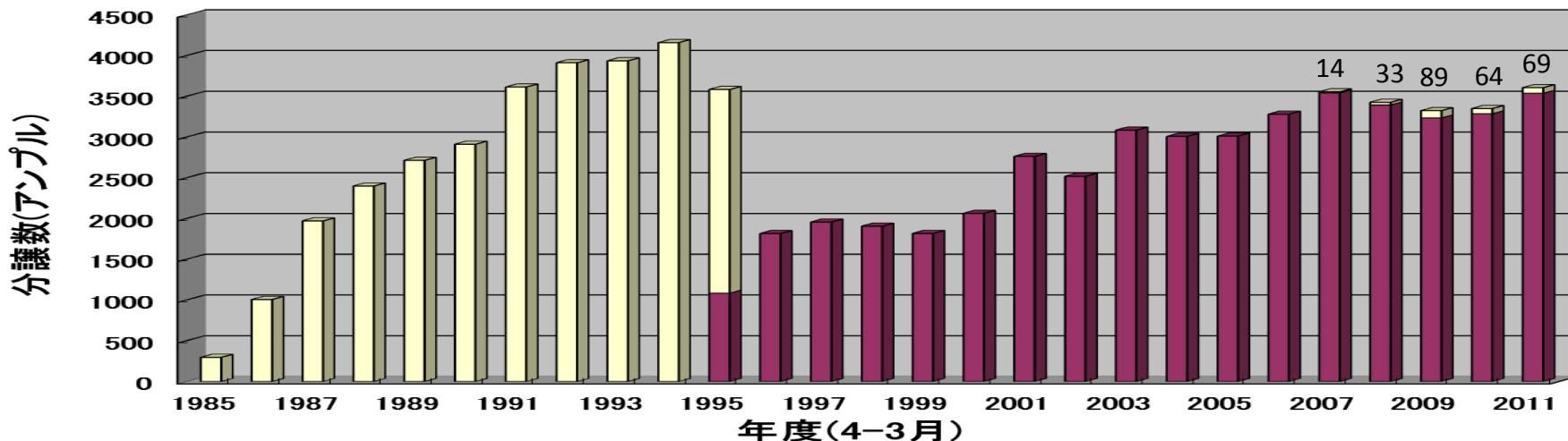
11件23アンプル(企業:4件5アンプル)

115万円

(H22:18件34アンプル(企業:7件19アンプル))

⇒合計 225万円

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)

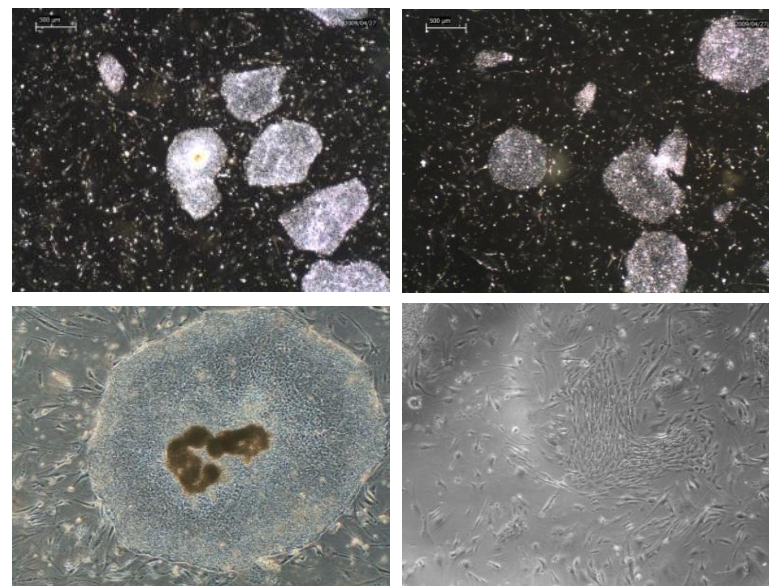


細胞培養士の養成及び世界初の資格認定

- ヒトiPS細胞培養講習会の開催(分譲希望者対象) 3回(10名)
- ヒトES/iPS細胞培養法Q&Aのホームページへの掲載、Web上での情報提供
- ヒトES/iPS細胞培養法についての相談対応 10件
- 培養資源における基盤技術の普及ならびに指導育成
 - 日本組織培養学会 細胞培養士育成コース設定
 - 日本組織培養学会 細胞培養基盤技術コースの開催 2回
 - 日本組織培養学会 細胞培養基盤技術コースの講師として参加 4回



【iPS細胞実習生による継代後の写真】



開発した動物由来成分不含ESF-FX培地の評価【企業との共同研究】

平成22年度までの研究

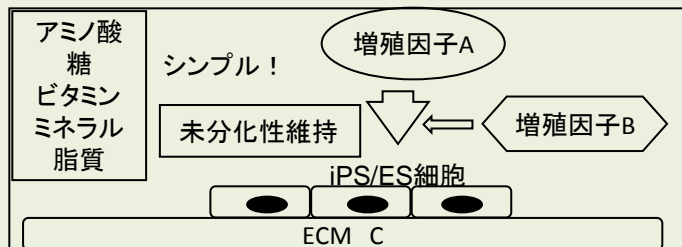
国際的に産業応用可能な動物由来成分不含の培地が求められている。

→ESF-FX開発

→H22年度までに特許出願。

Chemically defined serum-free cultureの開発は国内唯一。

ESF-FXは国内唯一の独自開発培地！



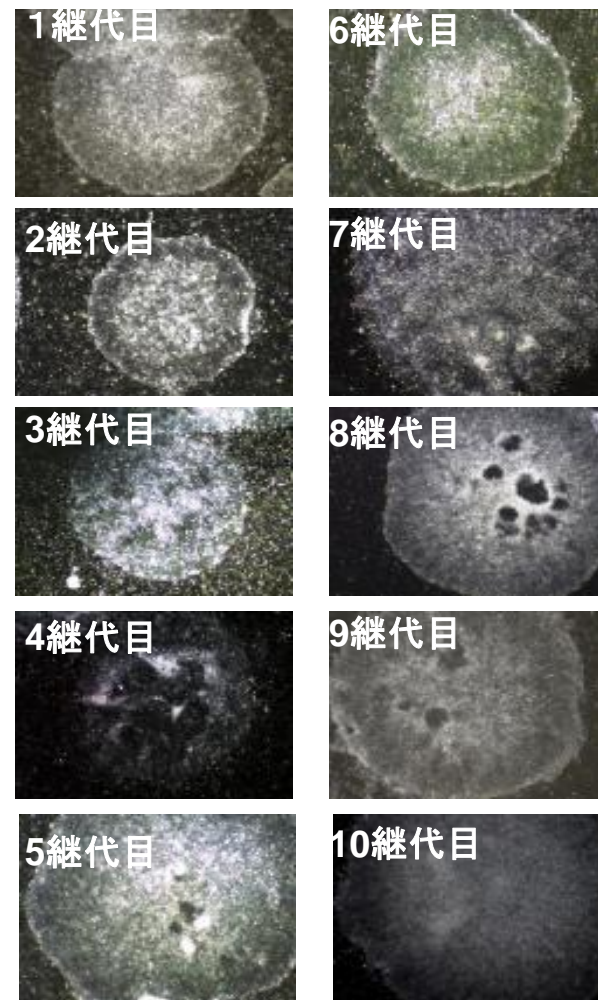
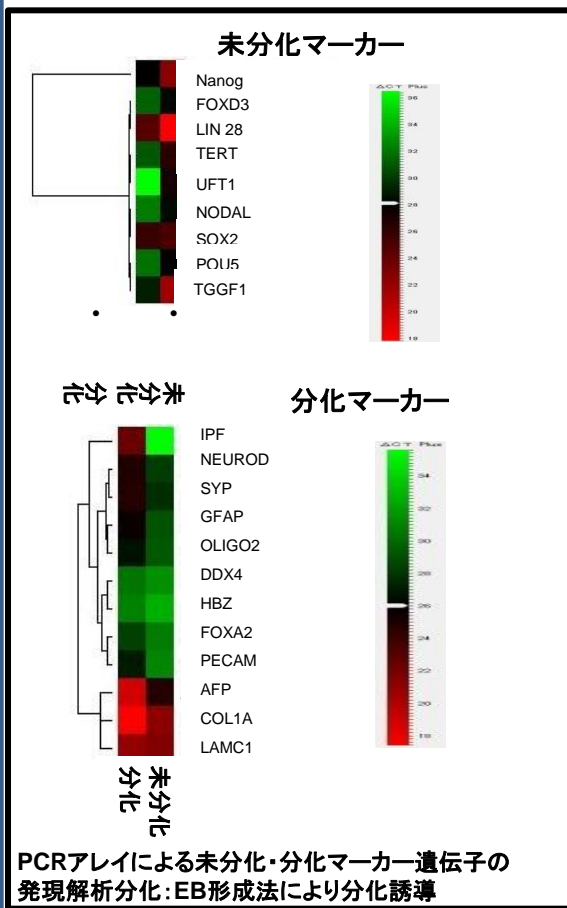
【メリット】

既知の組成からなるシンプルな組成のため、

- ①ロット差なく、
- ②薬剤感受性が高く、
- ③分化誘導に従順、
- ④成分のトレイサビリティを管理しやすい、
- ⑤安価。

平成23年度

実施契約・販売に向けて【長期継代による安定性の検証】
長期継代後も未分化性ならびに多分化能を維持していることを確認した。



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

- 難病のライソゾーム病であるGM1ガングリオシドーシスのヒト型新規モデルマウスについて病態解析を引き続き行い、重篤な神経症状を呈し、寿命も300日前後と短くヒト乳児型に相当する有用なモデルであることが判明した。
- 心筋症モデルの心臓小胞体関連蛋白質を調査し、マウスモデル(糖転移酵素過剰発現)ではカルレティキュリンとカルネキシンの増加が見られたが、ハムスターモデル(δ サルコグリカン欠損)では正常対照と差がないことを明らかにした。このことにより、マウスモデルの発症機構に小胞体ストレス、特に小胞体糖蛋白質品質管理機構の異常が関与していることが初めて示された。

② 繁殖困難な自然発症疾患モデルマウスの生殖工学技術の開発

- 体内ホルモン環境の補強による胚発生能の向上を目指して129X1/Sv系雌にDehydroepiandrosterone Acetate(女性ホルモンの前駆物質)の徐放性薬剤0.25、1.5又は5mgを投与したところ、0.25mg群でプラセボに比べ胚盤胞形成率に若干の向上傾向が見られた。高用量では抑制的であったが、これはテストステロンが増加したためと思われる。

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

- 難病等ヒト疾患組織の長期維持用Super-SCIDマウスを改良し、創薬における有効性、安全性評価に結びつけるため、より高度の移植関連免疫不全マウス作成を継続した。これにより、これまで成功例のないヒト前立腺肥大疾患組織の継代移植・長期間維持に続き、ヒト前立腺がんの移植維持及び希少がんGIST(消化管間質腫瘍)の移植に世界で初めて成功した。また、特定のプログラムで凍結することにより、ヒトがん組織を生きたままの形(再生可能な)で永久保存することに成功し(20年前に凍結したがん組織がよみがえる)、新たな臨床がん組織及び疾患組織への応用を試みた。
- 医薬品等化学物質、放射線等の高感度in vivo影響評価マウスモデルを用いた研究として、次世代影響研究及び宇宙環境利用研究を三菱重工株式会社一本研究所による共同研究及び独立行政法人日本原子力研究開発機構—兵庫県立粒子線医療センター—一本研究所による共同研究を継続して実施した。特に平成23年度は、平成22年度末に起こった福島原発事故に鑑み、放射線による白血病、発生異常高発モデルマウスを用いた放射線障害誘発と防護実験を継続し、活性化糖類関連化合物が放射線誘発白血病、発生異常を防護するとの中間結果を発表した。本化合物は、制癌剤治療の副作用も抑制した。

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

(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

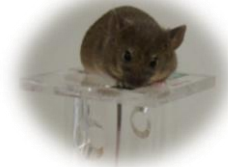
→とくに独自の**自然発症疾患モデル**をもつ

☆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

疾患モデル動物



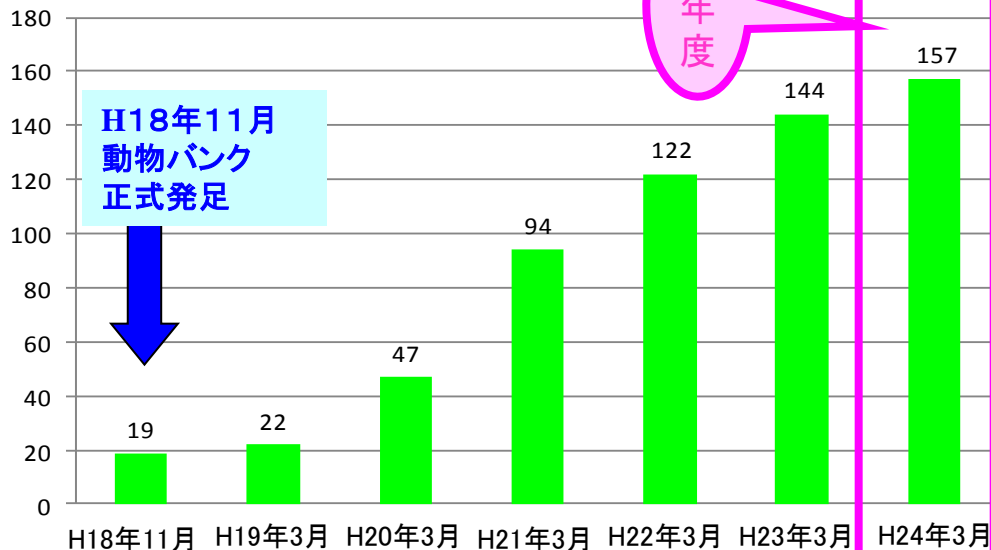
医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ



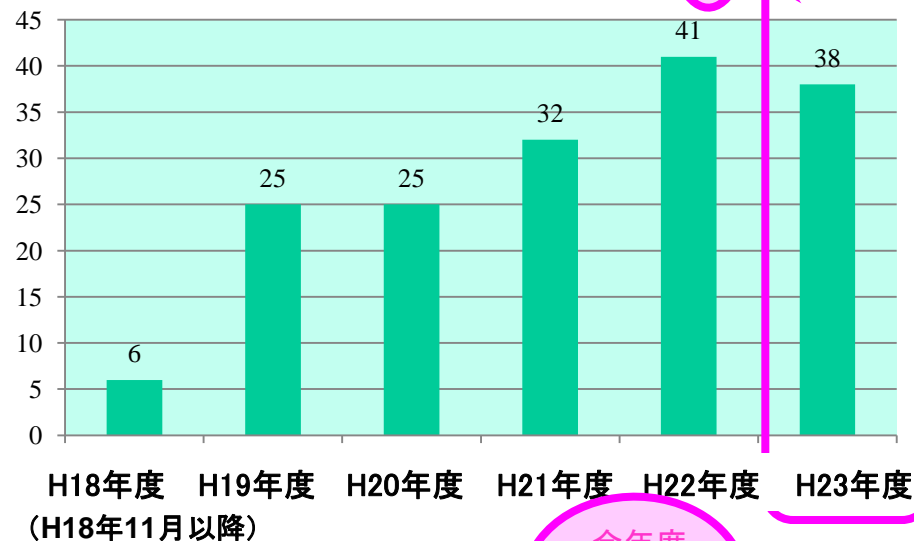
☆医薬品開発の促進
☆難病治療の促進

国民の
健康維持推進へ

①分譲可能系統数



③マウス分譲



②寄託件数

寄託系統数 : 48

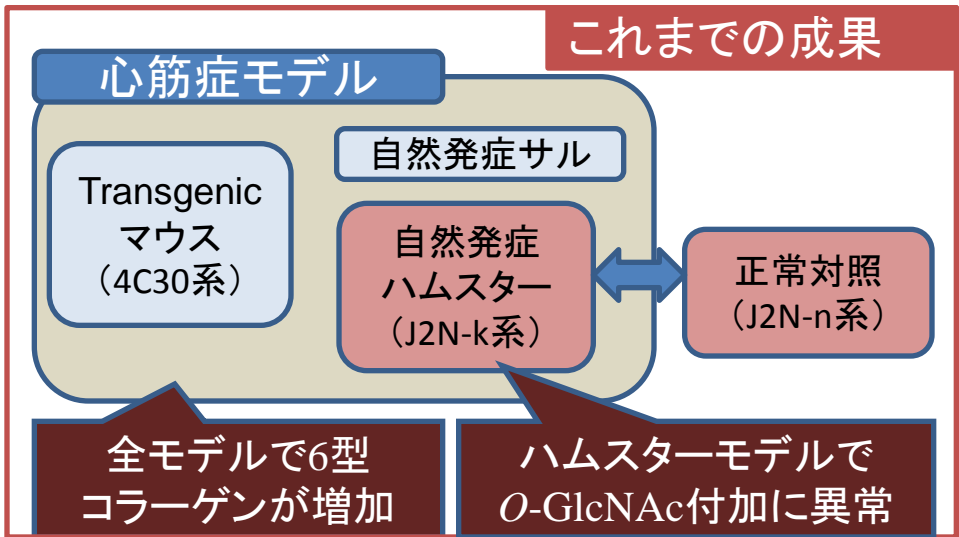
資源化系統数: 13

④実験動物サポートサービス

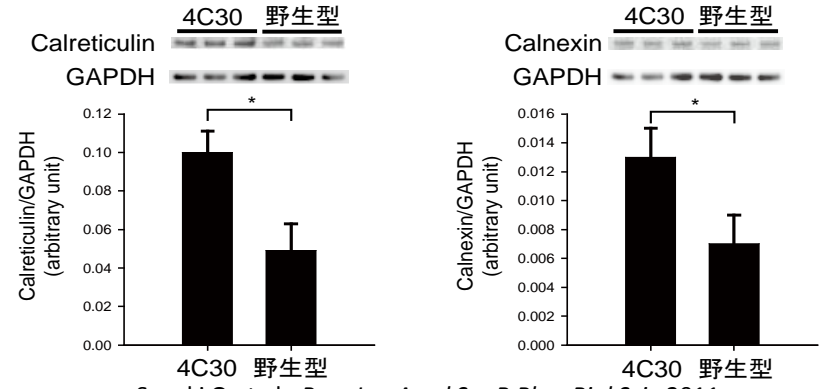
実験動物サポートサービス	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度
マウス凍結胚・精子の保護預かり (継続分含)	16	24	62	138	165	249
胚凍結	0	6	4	32	39	23
精子凍結	6	1	6	23	37	57
凍結胚からの生体作出	3	4	2	20	24	25
凍結精子からの生体作出	2	0	0	1	2	21
合計	27	35	74	214	267	375

今年度
約40%増
(昨年度比)

心筋症マウス心臓小胞体蛋白質を介した発症機序解明

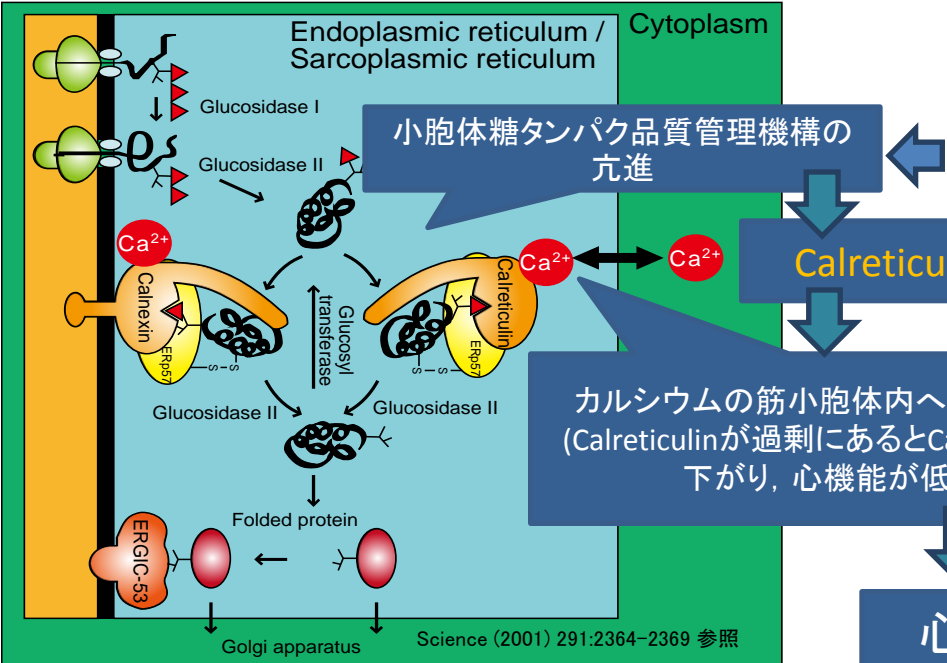


マウスモデルの発症機序解明を目指して
小胞体(筋小胞体)蛋白質の量を調査



心臓におけるシアル酸転移酵素の過剰発現
(4C30はST3GalIII導入マウス)

4C30マウスに特異的な変化



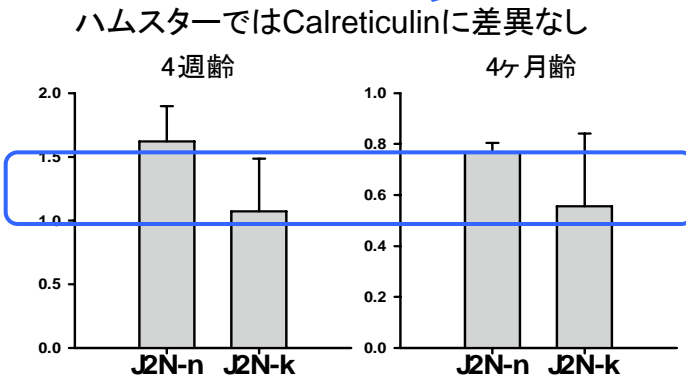
小胞体糖タンパク品質管理機構の亢進

糖鎖異常

Calreticulin/Calnexinの増加

カルシウムの筋小胞体内への貯蔵亢進
(Calreticulinが過剰にあるとCaの利用性が下がり、心機能が低下)

心筋症



ヒト臨床がんのSuper-SCIDマウスを用いた 継代維持・凍結保存・再生技術の確立

世界初

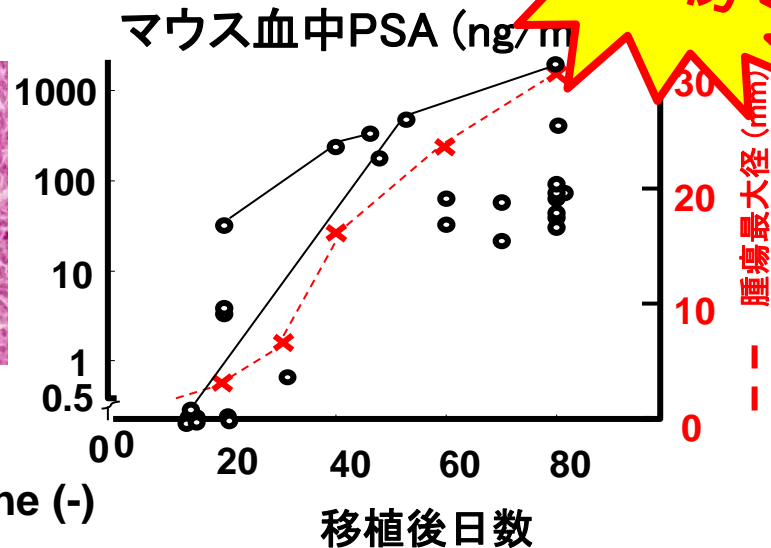
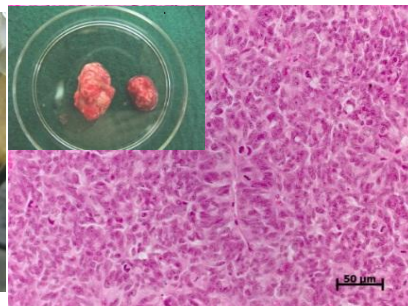
前立腺がん



転移巣 7.31.2009,
PSA; 5.6 ng/ml

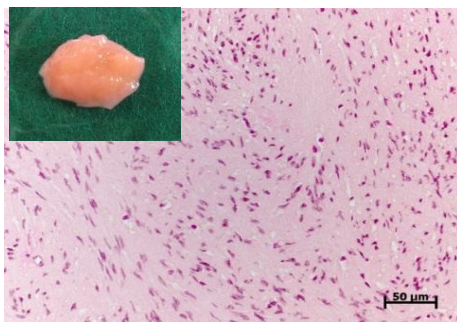


4th Xenograft; 11.4.2010,
PSA; 72.7 ng/ml
C3H/HeJ-*scid*; *bj*; *LPS*- 2530, Testosterone (-)



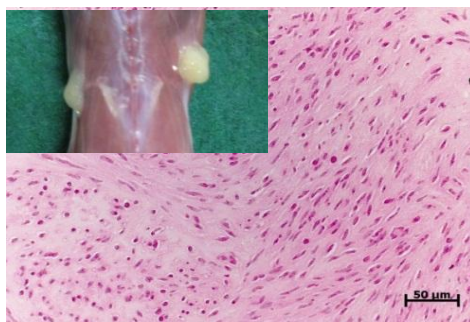
GIST (Gastro-intestinal Stromal Tumor 消化管間質性腫瘍) (希少がん)

直腸原発



原発巣

倍化時間; 1年



移植2ヵ月後

C3-*scid* bg 1016

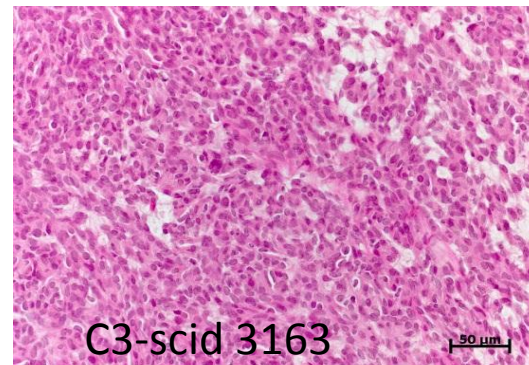


移植7ヵ月後



2代目移植6ヵ月後

肝転移症例



C3-*scid* 3163

c-kit(+), CD34(+), DOG-1(+), SMA(-),
Desmin(-), S100(-)

2. 生物資源研究

(2) 薬用植物

- ・薬用植物資源研究センター

評価項目
92. 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年間において、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

- 日本における唯一の薬用植物等の総合研究センターとして世界に向けて平成23年度用種子交換目録「Index Seminum 2011」を62か国397機関に配布し、1,430点の請求に対し1,351点(90機関)の種子を送付した。また、今年度採取・調製した種子に基づいて平成24年度用種子交換目録「Index Seminum 2012」を作成した。種子交換により、サジオモダカ15種類、ジュズダマ15種類、コガネバナ10種類を含む217点を収集した。さらに、平成22年度に採取した野生種子210点を研究・保存用として貯蔵した。
- 世界に先駆けて開発に成功した甘草の人工水耕栽培システムが内閣府の第9回産学官連携功労者表彰厚生労働大臣賞を受賞した。薬用植物ファクトリー研究として、ウラルカンゾウ、ホソバオケラ、オケラ、セリバオウレンの閉鎖型栽培施設での養液栽培を行った。ウラルカンゾウについては、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系統の効率的増殖に成功し、特許の国内優先権主張出願を行った。
- ハトムギ「北のはと」の商業生産地は土別市、八雲町の他、試験栽培として滝川市が加わり合計18.5 haへの栽培指導を行い、20.1 tの収穫物が得られ産業及び地域復興に貢献した。また、ハトムギの品種識別法を開発する目的でハトムギ「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て塩基配列を比較し、さらに核DNAの部分配列を検討した。シャクヤクについては、DNA抽出用サンプルの収集を行った。
- 品種登録申請中のシャクヤク新品種「べにしずか」について平成23年12月から埼玉県秩父市で試験栽培を開始した。また、収量性が極めて高いシャクヤク次期新品種候補の系統No. 513は、茎葉の生育量及び葉緑素値が大きく、さび病抵抗性が極めて高いことが高収を示す主要因であることが判明した。特許出願中のカンゾウのグリチルリチン酸 (GL) 高含有9系統について過湿条件下で更なる選抜を試み、根の重量及びGL含量がいずれも高水準であった系統No. 10及びNo. 70が選抜された。耐暑性ダイオウの育成では、5年間の栽培で生存して耐暑性が高いと思われる数個体から種子を世界で初めて採種することに成功した。

(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での生産に適した薬用植物品種育成のため、国内での需要度、重要度の高い、ウラルカンゾウ、シャクヤク、シナマオウ、ダイオウ、ミシマサイコ、コガネバナ、ショウガの組織培養物の育成と増殖法の検討を行った。
- ケシESTライブラリーの公開に向けて、データ解析及び精査を進めた。また、ウラルカンゾウ優良系統のESTライブラリー構築を開始した。

薬用植物資源研究センター

薬用植物資源研究センター

北海道研究部

筑波研究部

筑波研究部和歌山園場

種子島研究部

日本唯一

薬用植物：医薬品及びその原料、健康食品等として重要

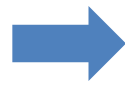
栽培技術の確立と野生薬用植物の栽培化

新品種等の育成・作出

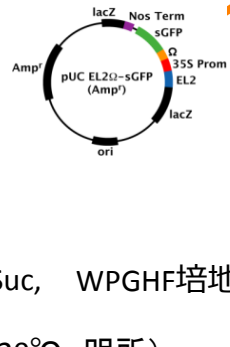
樹木園 Arboretum



硫酸処理



Plasmid DNA添加



1.5% Suc, WPGHF培地 (20℃、明所)



薬用植物資源の量的確保

ナショナルレファレンスセンターとしての役割

- 薬用植物遺伝資源の収集・保存・供給
- 薬用植物に関する情報の整備と提供

バイオテクノロジー等の応用

有効成分の解析と医薬品
リード化合物の探索

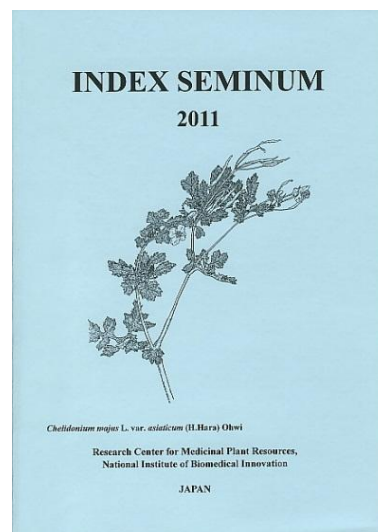


「植物目録 (List of Plants 2011)」の刊行

薬用植物資源の遺伝的多様性維持及び重要系統の優先的保存並びに供給体制の整備を行なうとともに、それらの情報を集積、発信した。

「種子交換目録 (Index Seminum 2011)」の刊行

397機関(62ヶ国)に送付し、90機関からの請求に対し1,351点の種子を送付した。



厚生労働科学研究事業「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」

生薬検索・植物検索・化合物検索の3種の検索トップページ

例) 生薬オウゴンの詳細情報

構築したデータベースシステム

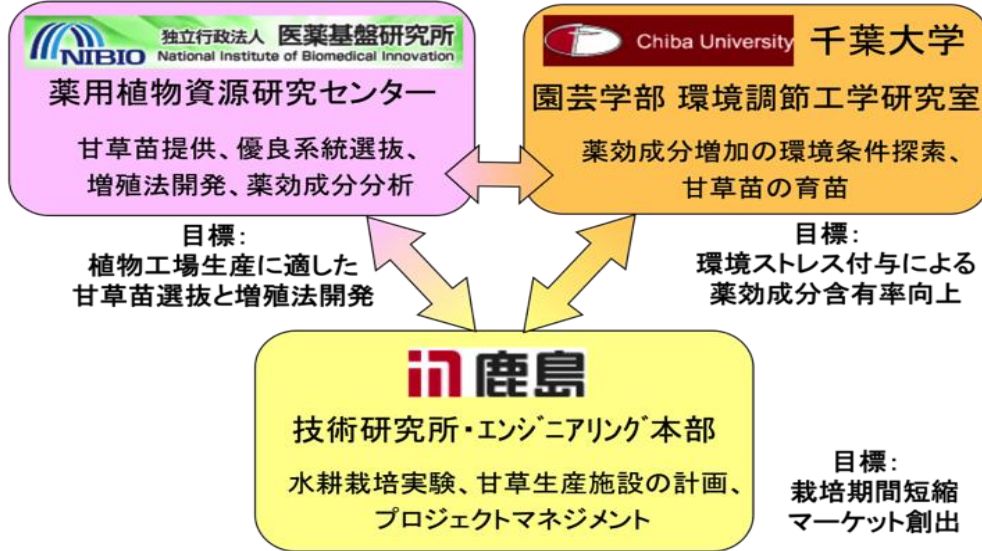
クリックで拡大表示

The screenshot shows a search result for 'Ougon' (生薬オウゴン). The page includes a table of properties such as '生薬コード' (CD0000007), '生薬名(カタカナ)' (オウゴン), and '生薬学名' (Scutellaria Root). It also features a list of '定量法' (Quantification methods) and '確認試験法(TLC)' (Confirmation test method (TLC)) with the ID 'ID0000002' highlighted by a blue box. A blue arrow points from this box towards the detailed TLC view on the right.

This section provides a detailed view of the TLC test method for Ougon. It includes a table with columns for '薬局方コード' (JP00000001), '薬局方試験コード' (ID0000002), and '試験名称' (オウゴン 確認試験法 (TLC)). Below the table, there is a detailed description of the test procedure in Japanese. A large blue arrow points from the '確認試験法 (TLC)' entry in the table to a zoomed-in image of a TLC plate. Below this, a grid of six images shows the TLC results for different Merck-made baicalin standards. The images are labeled with their respective plate types and components: 'Merck製(10cm展開) 指標成分:ハイクァリン(baicalin)', 'Merck製(10cm展開) 指標成分:ハイクァリン(baicalin)', 'Merck製(10cm展開) 指標成分:ハイクァリン(baicalin)', 'Merck製(10cm展開) 指標成分:ハイクァリン(baicalin)', 'Merck製(10cm展開) 指標成分:ハイクァリン(baicalin)', and 'Merck製(10cm展開) 指標成分:ハイクァリン(baicalin)'.

日本薬局方情報 確認試験法(TLC)詳細表示

ウラルカンゾウ人工水耕栽培システムの開発 (2008年11月～)



関連特許2件を共同出願(鹿島建設・基盤研)
特許出願2010-250701「養液栽培システム及び養液栽培方法」
特許出願2010-250700「カンゾウ属植物株及びカンゾウ属植物増殖方法」



第9回産学官連携功労者表彰
厚生労働大臣賞を受賞！！

【300日 栽培の状況】



水耕栽培



土耕(筒栽培)

薬用植物資源の新品種育成に関する研究

1) ハトムギ新品種「北のはと」

2007年3月15日 品種登録 (No.15003)



アルビオン化粧品
「北のはと」エキス配合
薬用スキンケア
2011年4月18日発売



北菓楼
「北のはと」入り
はとむぎクッキー
2011年11月15日発売

3) シャクヤク新品種

「べにしずか」に次ぐ品種登録候補
として「No. 513」を選抜した



登録申請中「べにしずか」
● 収量, 成分は万能型
● 摘花が短縮可能



新品種候補「No.513」
● 収量が極めて高い
● さび病抵抗性が高い

2) ハトムギ新品種「はとろまん」

品種登録申請中「はとろまん」

- 果実・種子が大粒の多収性, 温暖地向き品種
- 2011年度, 埼玉県秩父市で実証栽培を実施

