

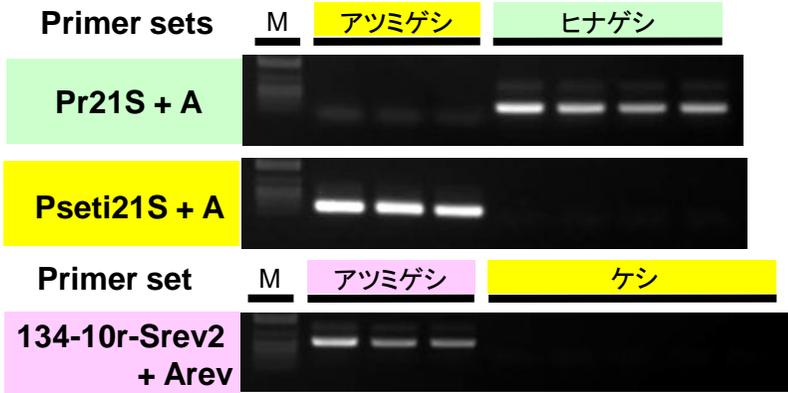
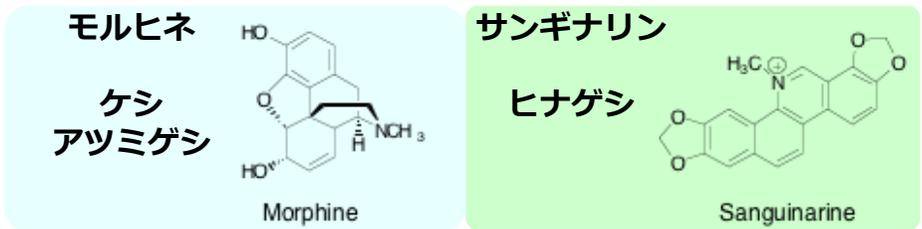
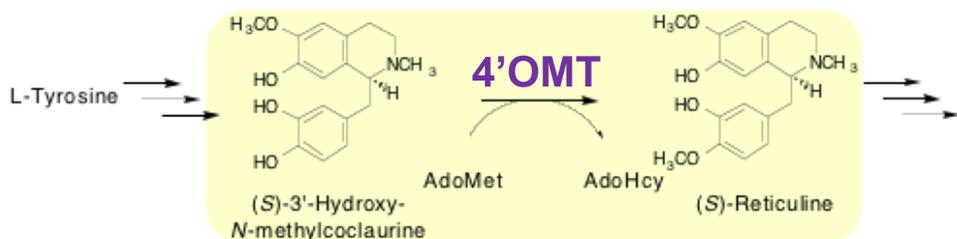
ケシ、アツミゲシ、ヒナゲシの遺伝子識別

違法ケシの意図的、非意図的な拡散を防止するため



よく似ており、幼植物期での判別は困難

4'OMT (アルカロイド生合成鍵酵素のひとつ) のクローニング&塩基配列解析



植物種識別用プライマーセットの選択

プライマーセット	ケシ	アツミゲシ	ヒナゲシ	その他
ケシ・アツミゲシプライマー Pseti21S + A	+	+	-	-
ヒナゲシプライマー Pr21S + A	-	-	+	-
アツミゲシプライマー 134-10r-Srev2 + Arev	-	+	-	-

その他: オニゲシ、プソイドオリエンターレ、ハカマオニゲシ、シベリアヒナゲシ
+:PCR陽性、-:PCR陰性

ケシ、アツミゲシ、ヒナゲシの3植物種を識別可能なプライマーセットの開発に成功

2. 生物資源研究

(3) 霊長類

- ・霊長類医科学研究センター

評価項目
10

2. 生物資源研究
(3) 霊長類

自己評価 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、243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、SPFカニクイザルのさらなるクリーン化、高品質化を促進しており、平成23年度は人工保育及び隔離飼育を行うことによりSPF個体を537頭に拡大した。
- カニクイザル資源を受精卵にて保存するため、カニクイザルにおける卵胞発育誘起法と受精卵及び卵巣の凍結保存法の開発を試みた。
- 創薬において重要となる心機能測定のためのQTIについて大規模心電図検査を行い、QT延長診断基準樹立を目的としたQTc基準値に関する検討を重ねた。これにより、カニクイザルにおけるQT時間の補正式が世界で初めて得られ、QTcの度数分布からQTcの長い個体は心疾患等の異常が認められる傾向が示され、QT延長診断指標としての有用性が示唆された。
- 難病である拡張型心筋症(DCM)は初期の感染性炎症から自己免疫性の反応に移行し、やがてDCMとなると考えられていることから自己免疫性反応をサイトカイン抑制分子(SOCS)の遺伝子投与で抑制することを試みた。妊娠カニクイザルを用いて周産期における風疹ウイルスの影響を検討した。妊娠カニクイザル10頭に弱毒風疹ウイルスを皮下接種したところ、2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ウイルスを検出した。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。
- エイズウイルスに対する宿主の免疫誘導能を高めることを目的に、世界で初めて抗酸菌のアジュバント分子を結合したエイズ弱毒生ウイルスを作製した。作製したウイルスの免疫誘導についてカニクイザルを用いて評価した結果、強力な細胞性免疫の誘導に成功した。また、これら感染ザルからはエイズウイルスが完全に排除されており、強毒エイズウイルスの攻撃接種に対しても防御効果を示し、慢性感染エイズウイルスが排除されるという知見を世界で初めて得た。
- パラインフルエンザ2型ウイルスベクターを用いて世界で初めての呼吸器粘膜に特異免疫誘導可能な結核ワクチンの開発に成功した。本件は世界中のヒト治験を全て行っているNPOの研究所AERASにより高く評価され、ヒト治験への道筋が示された。
- 独自に確立した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、脳におけるエンドサイトーシス障害を引き起こすことが判明し、このことがアルツハイマー病に深く関わっていることがカニクイザルにおいて確認された。
- 全てカニクイザルの遺伝子を用いたiPS細胞の作製に世界で初めて成功した。これらの性状はヒトiPS細胞と同様であることも確認した。

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

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



動物福祉への配慮



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

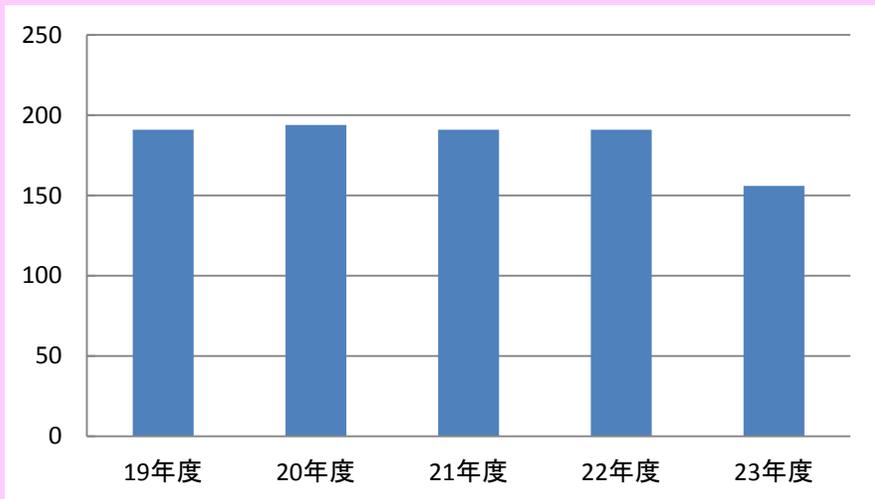
18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度
192	199	342	401	508	537

離乳時におけるSRV/D非感染個体（SPF）の抽出

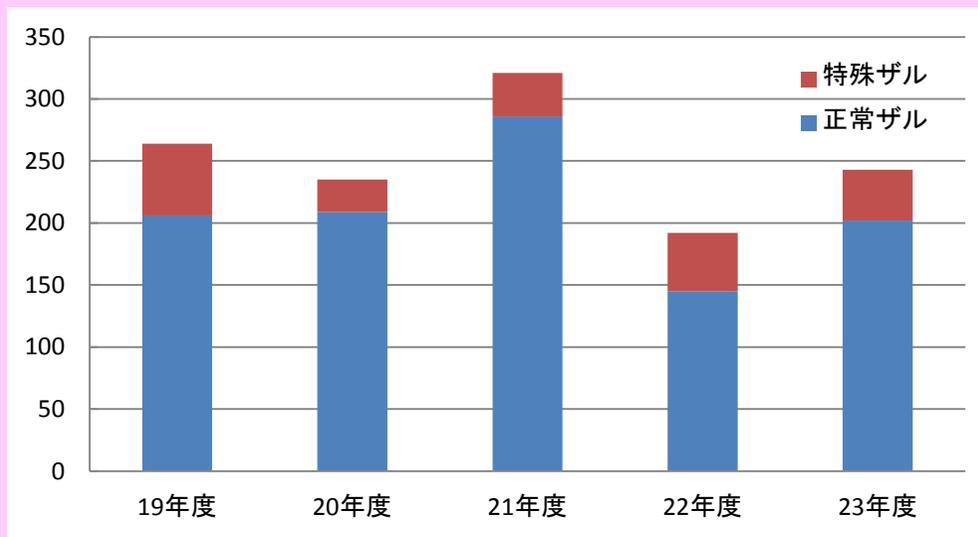
総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
144	6(4.2%)	138(95.8%)

例：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



例：カニクイザルの安定供給を達成！！

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

脳内では加齢に伴い、軸索輸送モーター蛋白であるダイニンの機能が低下する。

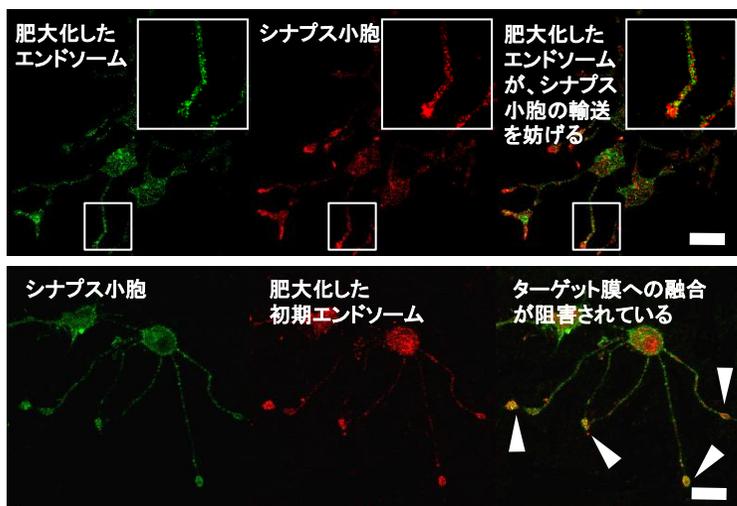
Kimura et al., *J Neurosci Res* (2007)

ダイニンの機能低下は、エンドサイトーシスの障害を介してAD原因蛋白である β の蓄積を引き起こす。

Kimura et al., *JBC* (2009)

加齢に伴う輸送機能の障害がADの原因ではないか？

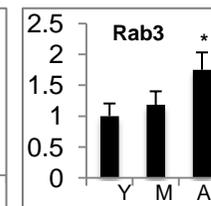
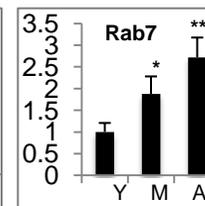
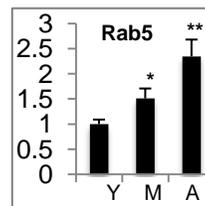
ダイニンの機能低下が引き起こすエンドサイトーシス障害は、シナプス小胞の順行輸送や膜融合を阻害し、神経伝達物質の放出・取り込みそのものを阻害することが明らかとなった！



Kimura et al., *Am J Pathol* (In Press)

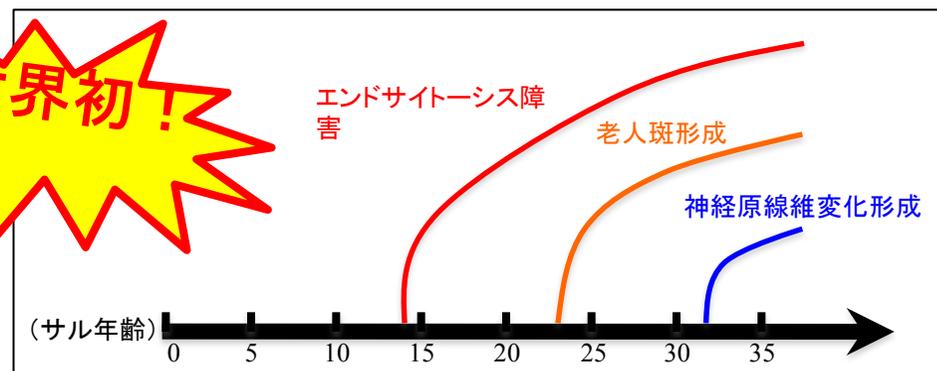


若齢～老齢までのカニクイザル脳組織を用いた検索によって、エンドサイトーシス障害の指標でもあるRab GTPaseの亢進はAD病変形成より10年以上も早期に生じていることが判明した！



Y: 若齢 (10歳未満)
M: 中等齢 (14~16歳)
A: 老齢 (24歳~26歳)

Kimura et al., *Am J Pathol* (In Press)



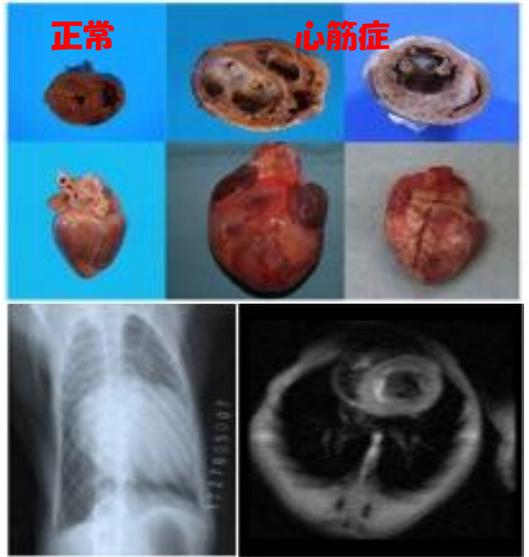
Traffic Jam仮説を大きく支持する結果がin vivoで得られた！

今後の研究計画

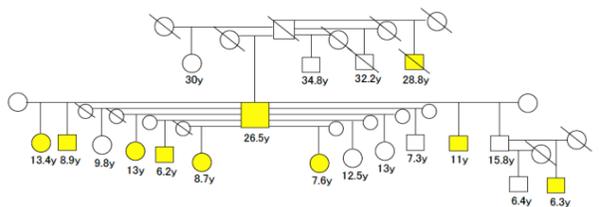
- ①エンドサイトーシス障害の予防・改善をターゲットとする新規AD予防薬の開発を目指す。
- ②非観血的にエンドサイトーシス障害を検査できる新規バイオマーカーの探索を行い、AD発症リスクのスクリーニング技術開発を目指す。
- ③人為的にエンドサイトーシス障害を誘発できる実験的手技を開発して、加齢性変化を反映した新規ADモデル動物の開発を目指す。

サイトカイン抑制シグナル(SOCS)1による自己免疫性心筋炎に誘導される拡張型心筋症の制御

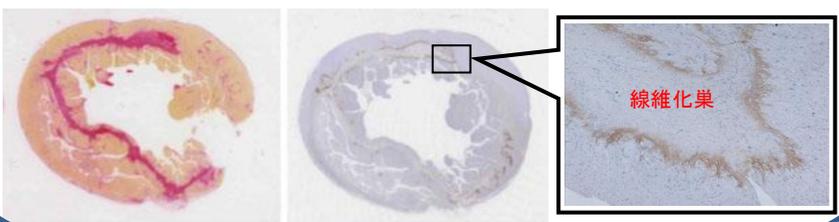
カニクイザルにおける拡張型心筋症



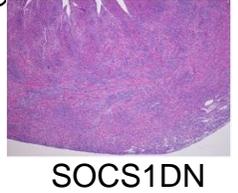
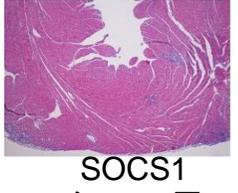
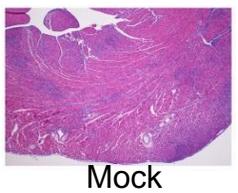
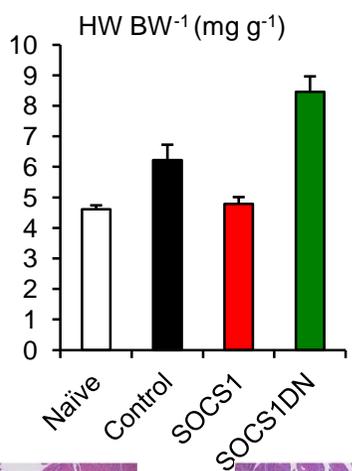
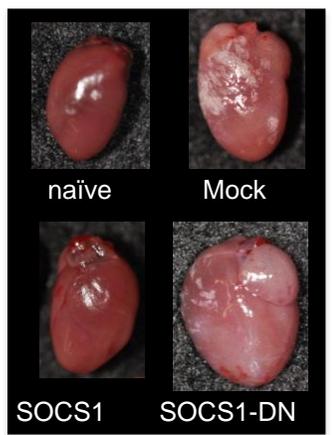
家系性の解析



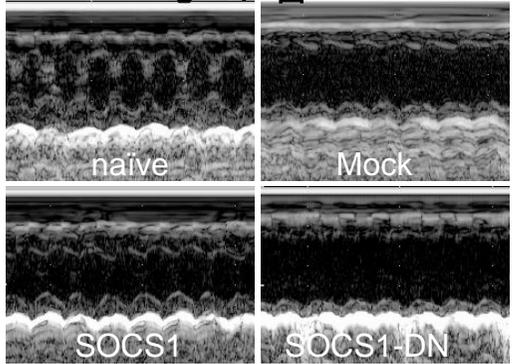
テネイシンCの発現



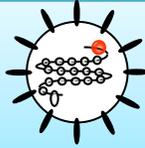
マウスにおけるSOCS1 DNAワクチン投与による心筋炎と拡張型心筋症の予防効果



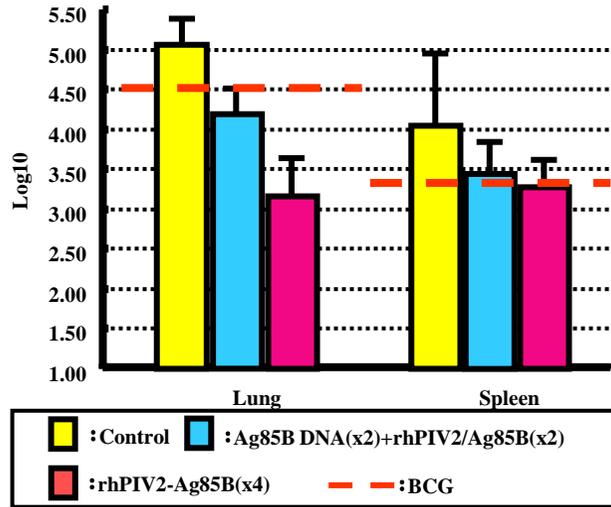
心エコー図



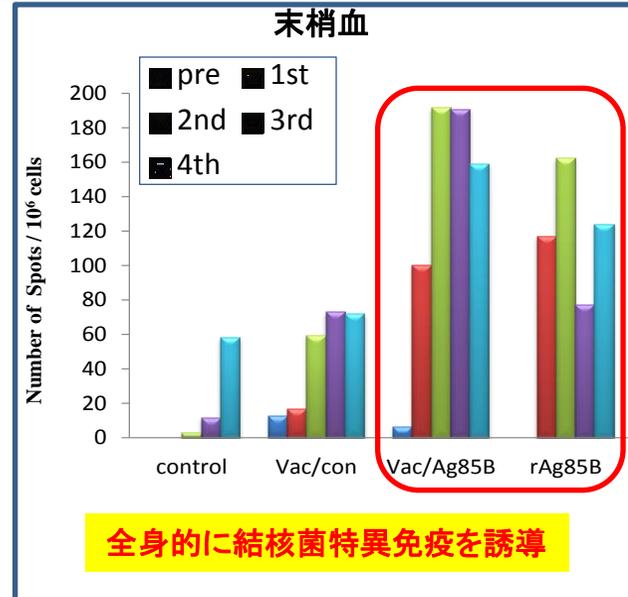
ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)を用いた新規結核ワクチンの開発



ヒトに殆ど病原性を示さないヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)を用いた経鼻結核ワクチンを開発を試みた。



肺における結核菌感染予防効果はBCGの約100倍



全身的に結核菌特異免疫を誘導

- PCT出願「パラミクソウイルスベクターを用いた経鼻噴霧型結核ワクチン」
- PCT出願「遺伝子導入用ウイルスベクターの製造方法」
- F発現Vero細胞を英国BioReliance社へマスターセルバンク製作委託

- 本研究に関する臨床治験に対しNGO法人AERAS研究所が支援を表明
- NGO法人Stop TB PartnershipおよびNGO法人RESULTSが協力を表明

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

評価項目
11

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

厳正な
外部評価

充実した
事務局機能

研究の成果

公募

書面(1次評価)

面接(2次評価)

採択前実地調査

研究計画審査

成果報告

書面評価

進捗状況等報告会

実地調査

面接評価

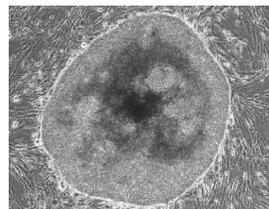
指導・助言

常勤のプログラム
オフィサー(PO)
(※)による丁寧な
進捗管理・指導

※医薬品開発に関
して専門知識を持
ち、医学、薬学、工
学等様々な分野の
研究経験を有する
研究課題管理者

事務局機能が
大きく貢献

ヒトiPS細胞の樹立に成功
(京都大学・山中教授)



本事業の研究費が大きく貢献
(ヒトiPS細胞樹立当時(2007
年11月)、ヒトiPS細胞を支援し
ていたのは本事業のみ)

次世代型呼吸循環補助装
置の開発・薬事法の承認
(国立循環器病研究セン
ター・妙中副所長)



2009年5月に承認取得
(抗凝固療法が不要で、携帯
性・耐久性に優れる)

○基盤研設立(平成17年4月)以降、128件の
研究プロジェクトを支援(若手研究を除くと103件)
→本事業の成果を踏まえ、治験の段階に達した
研究プロジェクトは計7件(約18分の1の高い確率)

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23年度の発表論文総数は270件で、採択課題1件あたりは4.82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Glis 1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23年度終了課題17件について、実用化が見込まれる研究プロジェクトは10件で約59%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14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实施許諾の推進や、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。

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7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(91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づ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。

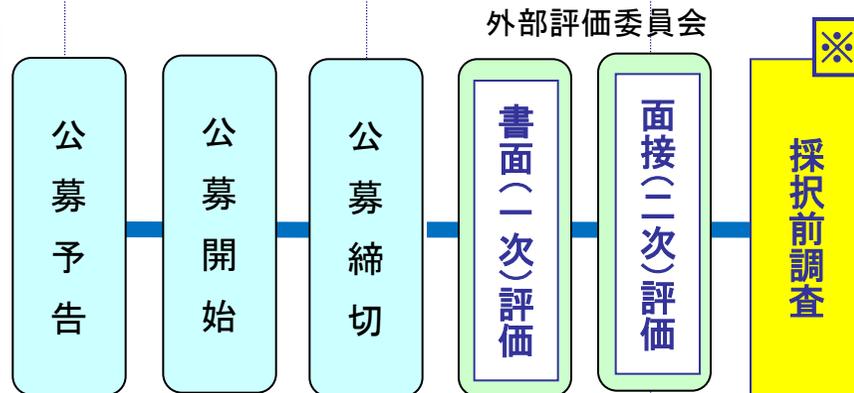
基礎研究推進事業の進捗管理



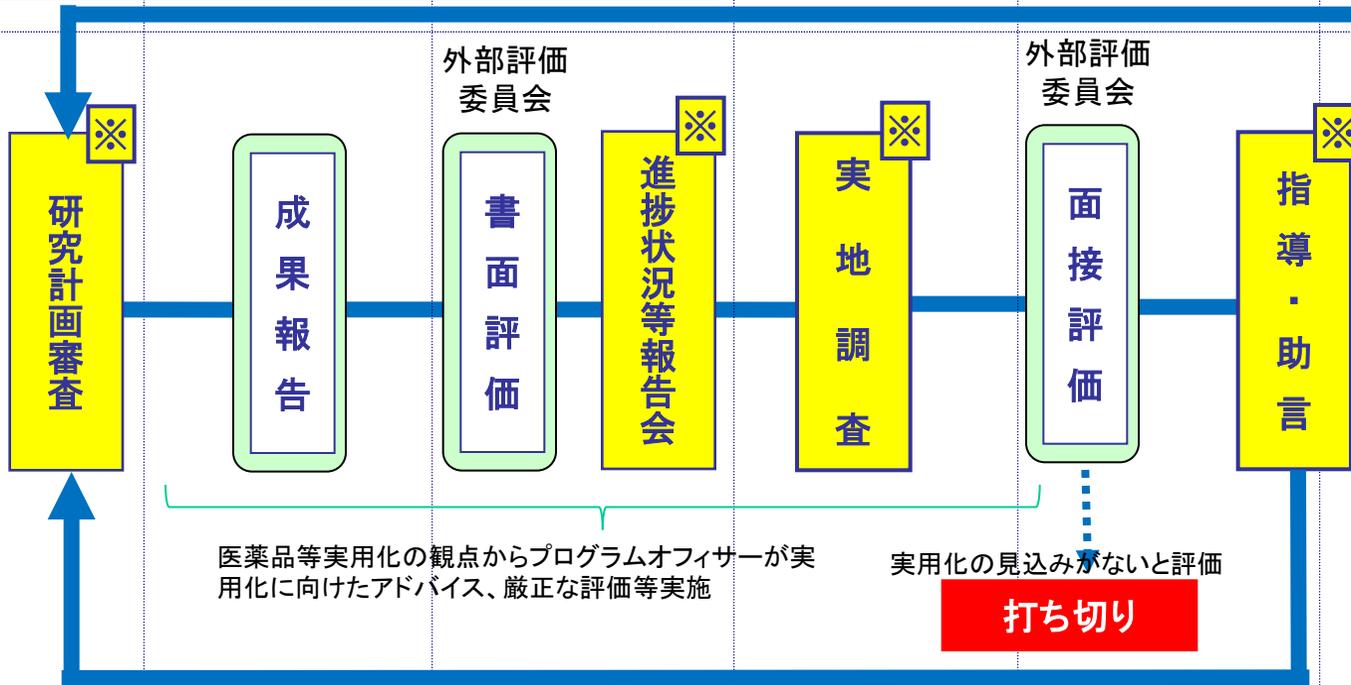
基礎研究推進事業の特徴

- テーマ選定: 厚生労働省の政策や製薬産業等ヒアリングを踏まえたテーマ選定
- 新規採択: 外部有識者による厳正な二段階評価
高い競争倍率(10倍以上)
- プロジェクト管理: 基盤研のプログラムオフィサー(PO)による医薬品等実用化のための実地調査及び厳正な評価。

採択前



採択後



※ プログラムオフィサー(PO)
(医薬品開発に関して専門知識を持ち、医学、薬学、工学等様々な分野の研究経験を有する研究課題管理者)による研究プロジェクト管理

- ・ 進捗状況等報告会、実地調査等による進捗の把握
- ・ 評価委員会結果に基づく研究プロジェクトの管理(研究計画審査等)

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。

アンメット・メディカル・ニーズなど国民の治療ニーズに基づき、研究開発の支援が必要と考えられる領域を把握するため、製薬企業や疾病領域の専門家から構成される外部評価委員への調査募集などを通じ、情報収集を行いました。

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。

国民の医療ニーズに関する情報収集を行うとともに、保健医療政策上対策を講ずべき重点分野等について、厚生労働省から意見聴取を行うなど密接な連携を図りました。

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。

平成23年度は基礎研究推進事業としての新規公募及び採択は行っていません。
本研究所のPD/PO制度を活用して、厚生労働科学研究事業の創薬基盤推進研究事業の新規採択及び進捗管理を支援しました。

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は排除されています。

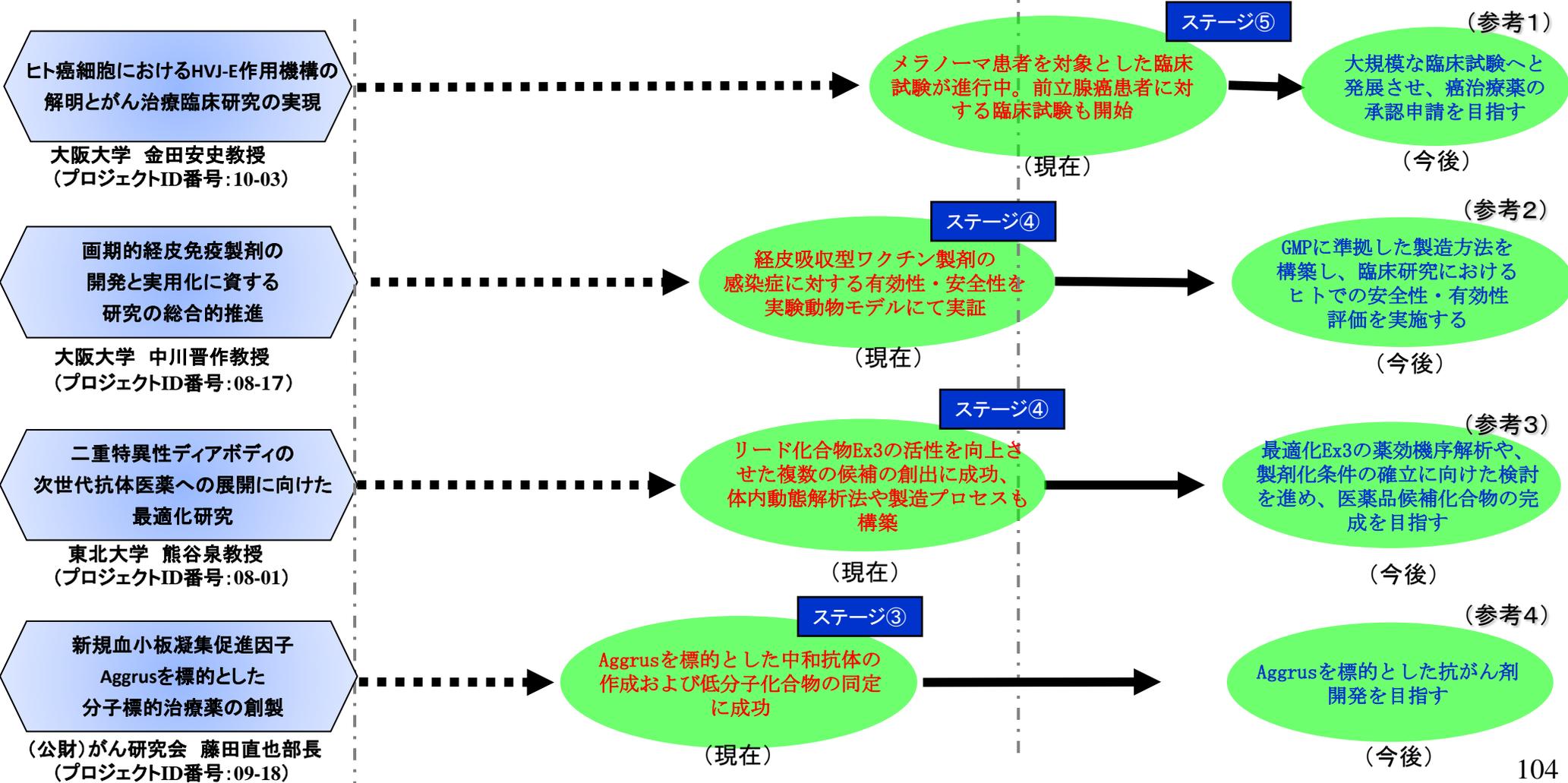
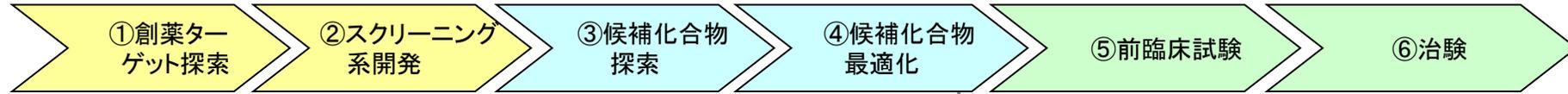
平成23年度継続研究プロジェクト一覧

分野		採択数
平成19年度採択プロジェクト	(1)新創薬手法開発研究分野	4課題
	(2)画期的医薬品・医療機器開発分野	7課題
平成20年度採択プロジェクト	(1)核酸・抗体医薬品等新世代型医薬品開発分野	2課題
	(2)画期的医薬品・医療機器開発分野	6課題
	(3)がん関連ゲノム異常解析国際共同研究分野	1課題
平成21年度採択プロジェクト	(1)エピゲノム異常等に関連した新治療領域開発分野	2課題
	(2)画期的医薬品・医療機器開発分野	9課題
	(3)若手研究者支援分野	4課題
平成22年度採択プロジェクト	(1)画期的医薬品・医療機器開発分野	8課題
	(2)創薬等技術促進分野	9課題
	(3)若手研究者支援分野	4課題

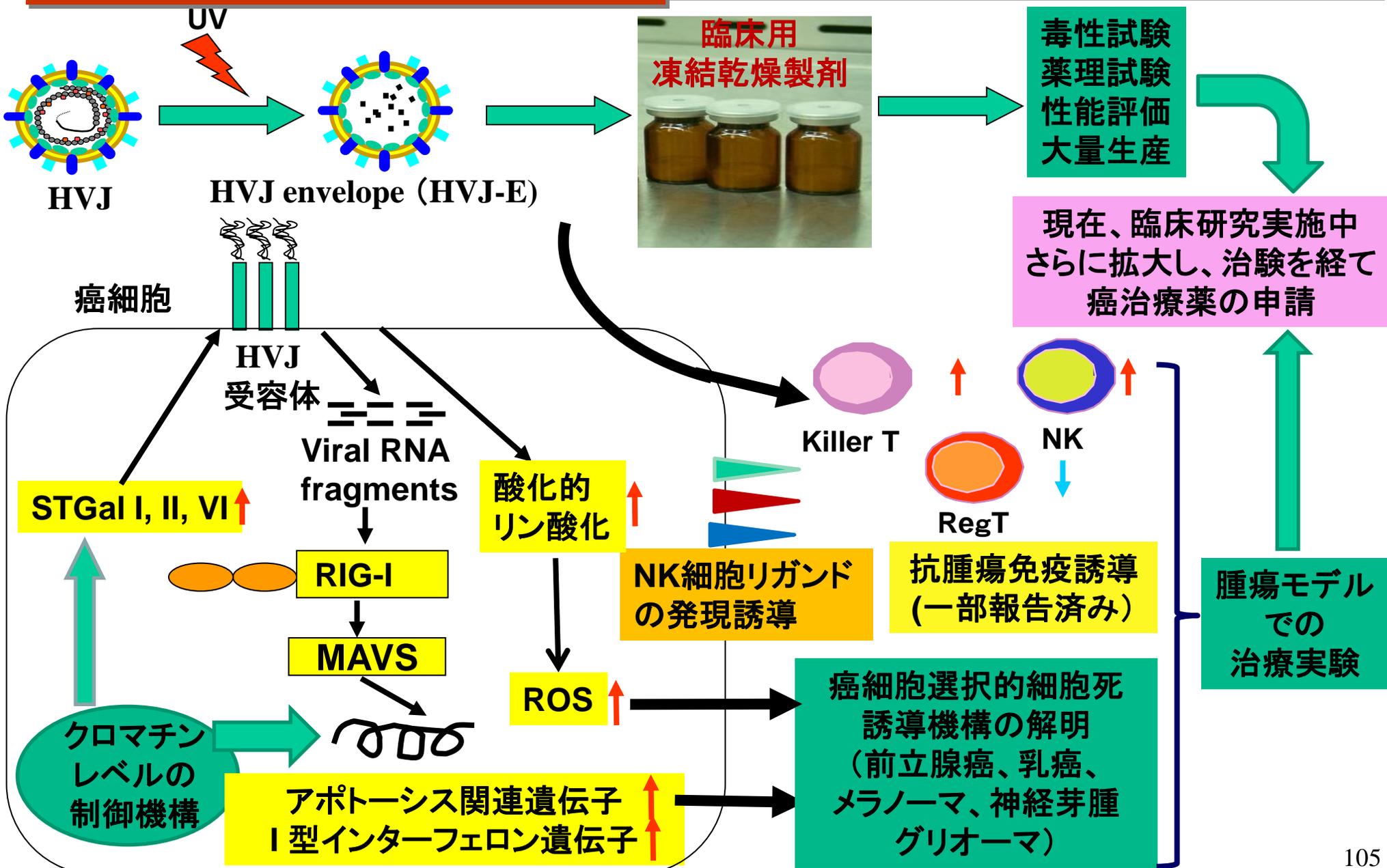
基礎研究推進事業

医薬品等開発に向けた進捗状況例

イノベーションパスウェイにおける各ステージ



「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」



毒性試験
薬理試験
性能評価
大量生産

現在、臨床研究実施中
さらに拡大し、治験を経て
癌治療薬の申請

腫瘍モデル
での
治療実験

癌細胞選択的細胞死
誘導機構の解明
(前立腺癌、乳癌、
メラノーマ、神経芽腫
グリオーマ)

「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



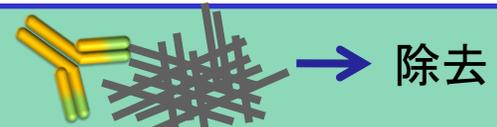
経皮免疫製剤(貼るワクチン)の開発

- ✓ 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



老人斑 (Aβの凝集体)

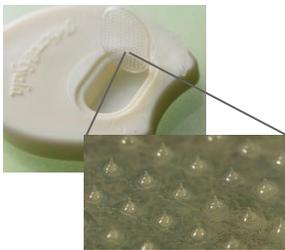
アルツハイマー病の原因物質であるAβを除去

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



親水性ゲルパッチ



皮膚内溶解型マイクロニードル



経皮免疫製剤製造装置

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



実験動物を用いた各種試験

研究成果の報道



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



親水性ゲルパッチ

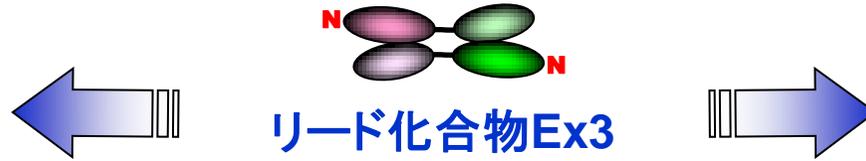
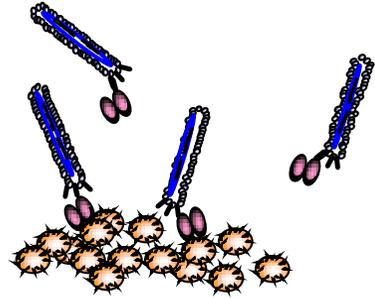


皮膚内溶解型マイクロニードル

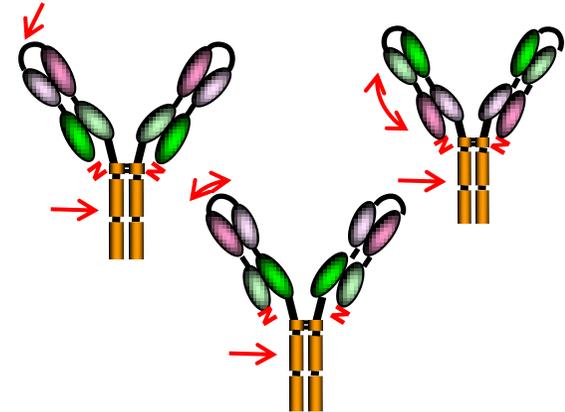


共焦点レーザー生体顕微鏡

「二重特異性ディアボディの次世代抗体医薬への展開に向けた最適化研究」



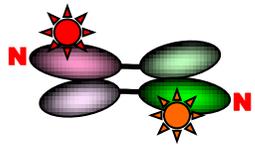
がん関連抗原EGFRとCD3を標的としたヒト化二重特異性治療抗体



ファージ提示法と生細胞パニングにより
数10倍の親和性の向上に成功

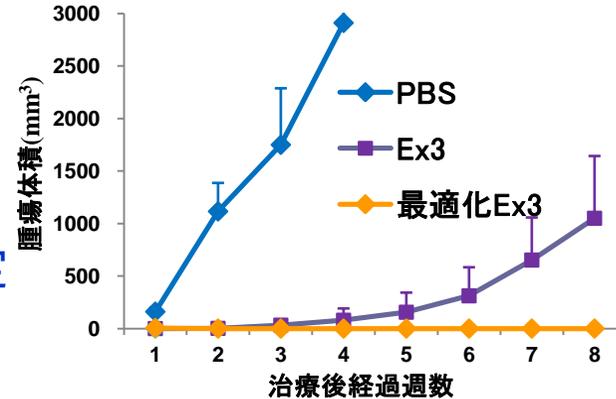
構造フォーマットの改変により
10倍以上の活性の向上に成功

組み合わせにより
100倍程度高機能化した複数の
最適化Ex3候補分子を構築



放射性標識化
プロトコルを確立し、
血中動態を解析

*in vivo*機能解析
により最適化Ex3と
バックアップ分子を選定



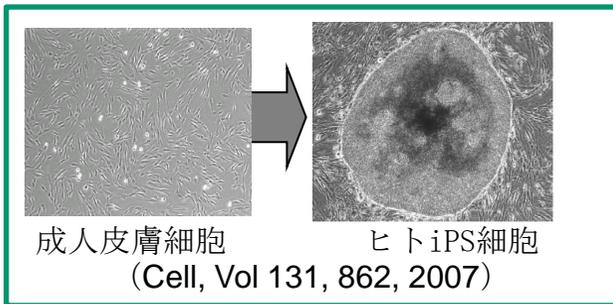
高効率な調製法と
新規調製法の確立

in vitro、*in vivo*精密機能解析により
医薬品候補化合物Ex3の完成を目指す

○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。



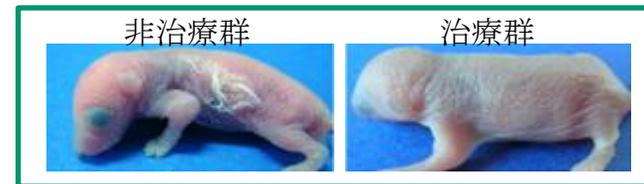
(平成17年度採択「次世代型循環補助装置の開発とその多角的応用による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究」国立循環器病研究センター研究所・妙中副所長)

○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)