

第5回運営評議会 業務実績報告書 説明用資料

目次

(20年度業務実績報告)	
Part 1. 業務運営の効率化、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（全体的事項）・・・ 2
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（個別的事項） 1	
	（基盤的技術研究、生物資源研究）・・・ 30
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（個別的事項） 2	
	（研究開発振興）・・・・・・・・・・ 86
Part 4. 財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項・・・・・・・・・・	123



独立行政法人 医薬基盤研究所

1

Part 1

業務運営の効率化、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 （全体的事項）

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. 戦略的事業展開、外部評価
4. 情報公開、成果の普及及びその活用の促進
5. 外部研究者との交流、共同研究の推進、施設及び設備の共用

2

1. 機動的かつ効率的な業務運営

① 業務管理体制の強化、トップマネジメント

- ・「幹部会」(毎月)、「将来構想検討委員会」(年8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

② 目標管理と評価による進行管理の充実

- ・目標管理制度の導入
- ・外部及び内部委員会による研究業績の評価

1. ①業務管理体制の強化、トップマネジメント プロジェクトチーム制の強化



1. ①業務管理体制の強化、トップマネジメント

医薬基盤研究所の業務

医薬品
産業ビジョン

医療機器
産業ビジョン

I 基盤的研究

医薬品等の開発を行う際に共通的に利用できる技術の開発

革新的医薬品
医療機器創出
のための5ヶ年
戦略

ワクチン
産業ビジョン

医薬品安全性予測研究 **IPS** 医薬品安全性予測のための毒性学的ゲノム研究

疾患関連たんぱく質研究

ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質の解析研究

疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発

細胞内シグナルに関するたんぱく質の研究

バイオインフォマティクスに関する研究

免疫・ワクチン研究

新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

新世代抗体産生基盤研究

サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究

免疫応答制御に関する研究

IPS
遺伝子導入技術開発
IPS
IPS・幹細胞創薬基盤研究
疾患モデル動物研究

II 生物資源研究

医薬品等に関する試験研究に用いるための生物資源の研究

BT
戦略

研究資源バンク (JCRB※)

遺伝子
IPS

細胞
IPS

小動物

薬用植物資源
研究センター

霊長類医科学
研究センター

※JCRB: Japanese Collection of Research Bioresources

III 研究開発振興

医薬品等の開発に関する研究の委託と成果の普及
希少疾病用医薬品等の開発振興

基礎的研究業務
(基礎研究推進事業)

→基礎研究の成果を基にした
医薬品・医療機器の開発

研究振興業務
(実用化研究支援事業)

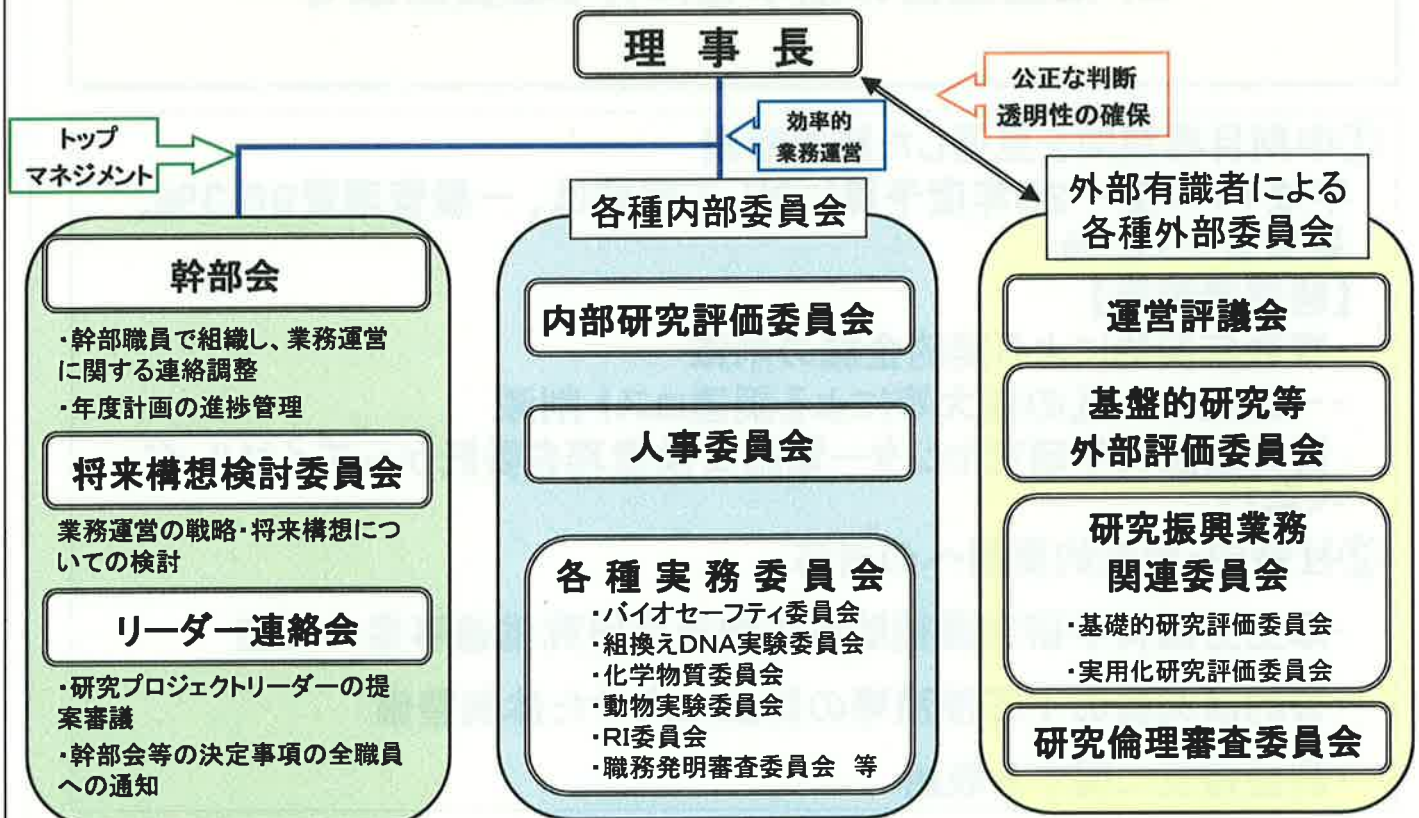
→ベンチャー企業による
医薬品・医療機器の実用化

希少疾病用医薬品等
開発振興業務

→希少疾病用医薬品等の
開発支援

1. ①業務管理体制の強化、トップマネジメント

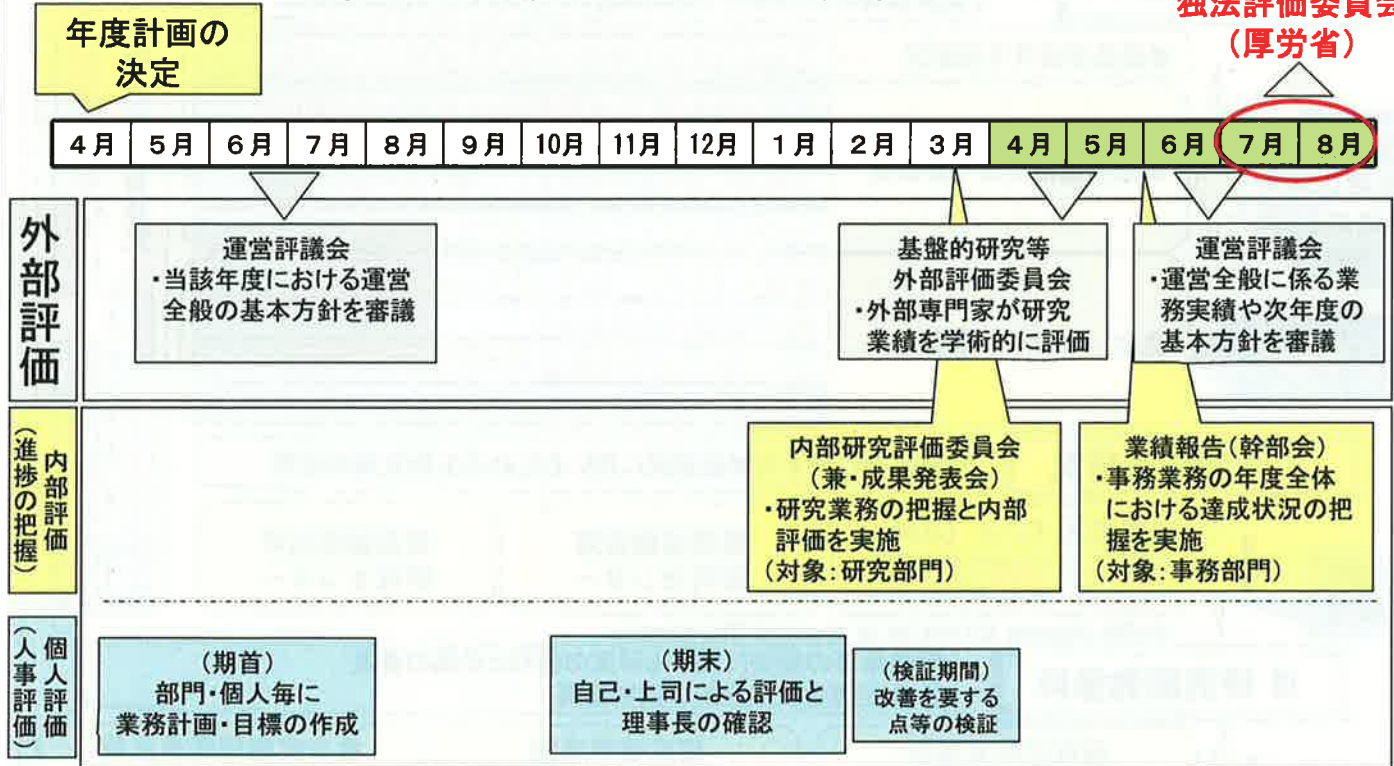
【参考】医薬基盤研究所における業務運営体制



1. ②目標管理と評価による進行管理の充実

医薬基盤研究所における評価・進行管理

独法評価委員会
(厚労省)



2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

①中期目標期間を見通した経費節減

平成17年度－20年度予算に対して実績は、一般管理費96.3%、事業費98.8%

【経費節減策】

- ・複数年契約による契約金額の削減
- ・一般競争入札の拡大等による調達コスト削減
- ・霊長類医科学研究センター電話交換業務を委託からダイヤルインへ移行

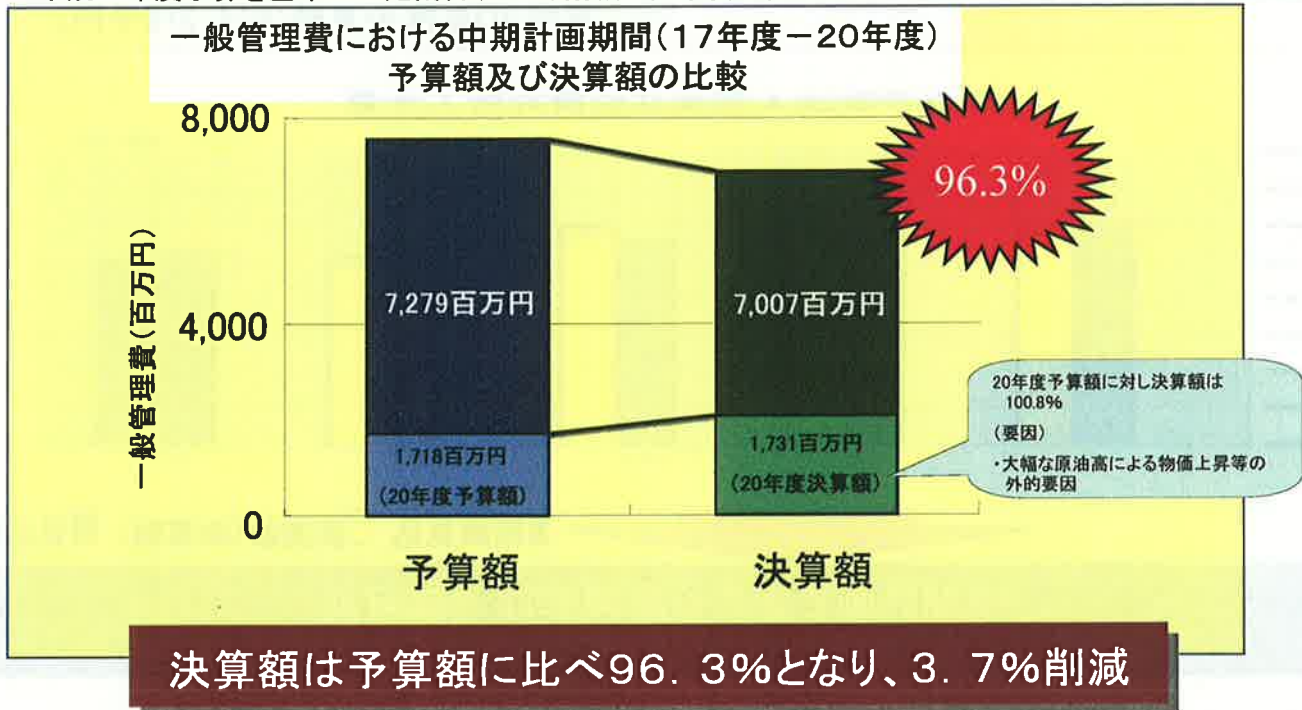
②社会的・政策的要請への対応

- ・厚生労働科学研究費補助金生物資源研究推進事業の実施
- ・公的研究費の不正使用等の防止に向けた体制整備
- ・利益相反に関する取組

2. ①中期目標期間を見通した経費節減(1)

一般管理費

平成17年度予算を基準に一定割合(3.20%)削減し各年度予算を策定



9

2. ①中期目標期間を見通した経費節減

給与水準

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として比較すると下記のとおり。

①対国家公務員(行政職(一))	107.3	(研究職)	92.8
②対他法人(事務・技術職員)	100.0	(研究職員)	92.0

☆事務職員26人の法人

- ・法人給与等実態調査対象数は少数(16人)
- ・人事異動による、その年々の対象者により、指数の変動は大きい。
- ※行政職俸給表(一)162,960人(「平成20年度国家公務員給与の概要」より)

☆国家公務員と同一の給与体系

- ・事務職員は、ほとんどが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。

対国家公務員で数値が上回る要因(事務職員)

- ・民間賃金が高い地域(東京)に在職していた職員者が基盤研に出向
→ 当研究所出向後も異動保障額として前在籍地同様に支給
- ・人件費の効率化
→ 定型的業務については、非常勤職員・派遣職員等活用
国と比較して管理職の割合が高い
- ・職務の専門性
→ (医学・薬学分野等)から国家公務員と比較して高い学歴の職員が多い

給与改正に準じた見直しを引き続き実施

10

2. ①中期目標期間を見通した経費節減

総人件費改革への取組

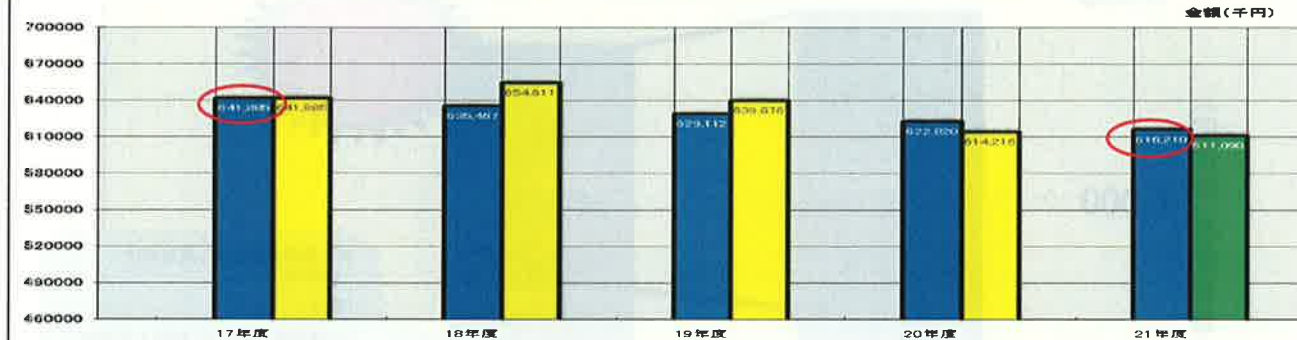
支給総額は基準年度と比較して4.3%の減少

平成17年度決算額(641,885千円)

平成20年度決算額(614,216千円)

減少

独立行政法人医薬基盤研究所人件費



■削減見込 ■実施額(決算額) ■見込額

中期計画で定める削減率は達成可能

641,885千円→616,210千円(4年で4%)

*「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、常勤役職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)

2. ①中期目標期間を見通した経費節減(2)

事業費

平成17年度予算を基準に一定割合(1.02%)削減し各年度予算を策定

業務費における中期計画期間(17年度-20年度)

予算額及び決算額の比較



決算額は予算額に比べ98.8%となり1.2%削減

2. ②社会的・政策的要請への対応

厚生労働科学研究費補助金 生物資源研究推進事業

厚生労働科学研究費補助金のうち、創薬基盤推進研究事業において、厚生労働省が平成19年度より「生物資源研究」分野が新設され、平成20年度においても実施した。

厚生労働省医政局研究開発振興課より補助を受け、同分野の推進事業を19年度より実施

生物資源研究推進事業

推進事業の実施内容

- 外国人研究者招へい事業
- 外国への日本人研究者派遣事業
- 若手研究者育成活用事業
(リサーチ・レジデント派遣)
- 研究成果等普及啓発事業

基盤研外部の
専門家て構成
する委員会に
より審議し、
案件選定

採択結果

- 外国人研究者
招へい事業
2件(応募2件)
- 若手研究者育成
活用事業
・新規3件(応募8件)
・継続3件

2. ②社会的・政策的要請への対応

公的研究費の不正使用等の防止

昨年度に引き続き、公的研究費の不正使用等防止に関する体制整備を実施

	研究機関としての取組	資金配分機関としての取組
平成18年度	<p>「公的研究費の不正使用等の防止に関する取組みについて」(総合科学技術会議)に基づいて措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ○機関経理の徹底 <ul style="list-style-type: none"> ・納品検収 ・発注・支払等の管理 ・非常勤職員の勤務時間管理 ○通報窓口の設置 ○内部監査体制の整備 	<ul style="list-style-type: none"> ○19年度応募要領 <ul style="list-style-type: none"> ・研究機関における研究費の管理体制の整備 ・不正使用等を行った場合の応募制限、返還請求 ○委託先研究機関との研究契約 <ul style="list-style-type: none"> ・不正行為に係る報告、調査 ・不正行為があった場合の委託費の支給停止、契約解除等
平成19年度	<p>「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)」(文部科学大臣)に基づいて措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ○公的研究費運営・管理規程の策定 <ul style="list-style-type: none"> ・最高管理責任者・統括責任者等の責任体制 ・通報・相談窓口の設置等内部体制の整備 ○「通報・相談窓口」及び「規程」をホームページで公表 ○所内に対し、リーダー連絡会等において周知徹底 	<ul style="list-style-type: none"> ○上記ガイドラインについて全ての委託研究先に通知
平成20年度	<p>「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)」(文部科学大臣)に基づいて措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ○公的研究費運営・管理規程の策定 <ul style="list-style-type: none"> ・行動規範の策定 ・所内説明会の実施(大阪・筑波、各1回実施) 	<ul style="list-style-type: none"> ○上記ガイドラインについて全ての委託研究先に通知に加え、契約説明会にてガイドラインの説明を実施

利益相反に関する取組

厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針

(平成 20年3月 厚生労働省厚生科学課長決定)

- ・各研究施設にCOI委員会を設置
- ・一定額を超える経済的な利益関係のCIO委員会への報告
- ・CIO委員会はCIOの管理に関する審査及び検討を行い機関の長に報告
- ・機関の長は、COI委員会の意見に基づき、改善に向けて指導・管理
- ・厚生労働省への報告
- ・厚生労働省等からの指導

平成21年度中の委員会設置が必要

医薬基盤研究所における利益相反への取組

- ・プロジェクトリーダー会議において利益相反について議論
- ・「医薬基盤研究所利益相反管理規程」を制定
- ・厚労及び文科科研費等の主任研究者は申告書を作成の上提出
- ・医薬基盤研究所利益相反委員会の設置

厚生労働科学研究費に加え、文部科学省、JST等全ての公的研究費が対象

3. 戦略的事業展開、外部評価

- ①スーパー特区採択事業
- ②業務運営全般に関する外部評価の実施
 - ・運営評議会による業務運営の改善
- ③研究業務の外部評価の実施
 - ・「基盤的研究等外部評価委員会」による研究業務評価
- ④研究振興業務における公募課題の外部評価の実施
- ⑤研究所内の各部門間での連携
 - ・所内横断的技術共同研究の推進
 - ・所内における研究情報の交換・共有の促進

3. ①スーパー特区採択事業

スーパー特区(先端医療開発特区)

内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省が公募した「スーパー特区」(応募143件)に、医薬基盤研究所を中心とする2つの研究課題が採択された。

ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築

事業の概要

新規in vitro 毒性評価系の構築

○iPS細胞の品質管理法開発・標準化等評価系構築の基盤整備
○ヒトiPS細胞を用いた新規評価系を構築し、世界で初めて目的細胞(肝細胞等)ごとにあらゆる毒性をハイスループットでスクリーニングする

毒性試験ガイドライン案の作成

○薬事法上の新薬承認審査基準に反映させる

IPS細胞の実用化第1号へ

目指す成果の社会的意義・有用性

- 日本の製薬企業の国際競争力の強化
新薬開発中止原因の20%が「毒性の判明」
新規毒性スクリーニング系構築で開発コスト削減(数千億円)
- 動物実験に代わる新規スクリーニング系の構築
動物実験における「種差の壁」を克服
生体組織との性質・機能の乖離が少ない
- テラーメイド医療の実現へ
個々人の体質の違いによる医薬品の副作用を事前に予測

日本がiPS細胞の創薬応用で世界をリード

次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト

事業の概要

新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど、感染症に対する以下のような「次世代高付加価値型ワクチン」の実用化

- ★ **新型インフルエンザワクチン**
・ウイルspankを用いたあらゆる型に対応可能
- ★ **「噴霧する」ワクチン、「貼る」ワクチン、「飲む」ワクチン**
・注射器を使わずに簡便・安価に効果を高めたワクチン
- ★ **生産効率やワクチン効果を高めたワクチン**
・複数の感染症に有効、新規アジュバントの活用

次世代ワクチンに関する臨床・非臨床・アジュバントのガイドライン作成 ☆薬事法上の審査基準に反映

目指す成果の社会的意義・有用性

- 安心・安全な社会の実現
・新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど国家的な緊急・重要な課題を次世代ワクチン技術で解決
- 国際貢献
・注射器不要のワクチンが途上国に普及して国際貢献を実践
・副反応被害原因の低減に貢献
- ワクチン産業の高度化
・ワクチン生産効率が飛躍的に上昇し国際競争力が強化

ワクチン市場は今後10年で3.5倍の拡大が予測)
2003年 600億円 → 2013年 2100億円



17

3. ②、③、④研究業務の外部評価の実施

医薬基盤研究所における外部評価の実施

研究所の業務運営全般についての提言

運営評議会

役割: 医薬基盤研究所の業務運営全般について審議
委員: 18名(研究機関、医薬品・医療機器団体、消費者、患者団体等)

研究所が自ら行う研究業務の評価

基盤的研究等外部評価委員会

役割: 基盤的研究、生物資源研究の外部評価
委員: 21名(学識経験者、製薬団体等)

平成19年度より分科会を設置

基盤的研究分科会

生物資源研究分科会

評価結果: 参考資料

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

研究振興業務における公募研究の評価(資金配分機関としての評価)

基礎的研究評価委員会

役割: 基礎研究推進事業に係る委託研究の評価
委員: 13名(学識経験者、製薬団体等)

実用化研究評価委員会

役割: 実用化研究支援事業に係る委託研究の評価
委員: 15名(学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等)

18

3. ⑤研究所内の各部門間での連携

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18年度 3件

平成19年度 2件

平成20年度

5件

医薬品の安全性評価等のためのヒトiPS細胞コレクションの作成に関する研究

遺伝子導入制御プロジェクト&細胞資源研究室

マイクロRNAの機能解析

遺伝子導入制御プロジェクト&実験動物開発研究室

SOCS3発現アデノウイルスベクターによる遺伝子治療

遺伝子導入制御プロジェクト&免疫シグナルプロジェクト

RNA干渉を利用したヘルペスウイルスに対する新規治療法の開発

遺伝子導入制御プロジェクト&感染制御プロジェクト

遺伝子改変による免疫疾患関連モデルマウスの開発

免疫シグナルプロジェクト&実験動物開発研究室

所内連携の更なる進展

合計10件

19

3. ⑤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

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」(19年度より実施)

大阪本所に加え、薬用植物資源研究センター及び霊長類医学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20年12月18日

【実施場所】大阪府内

【発表者数】43名

【参加者数】186名(基盤研職員等(事務職員を含む))

昨年発表できなかった者、特に若手を優先

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19年度の研究成果・業務実績についてリーダーが説明。

【実施日時】平成20年3月4、5日

【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年度より導入)

大阪本所と各センター間で使用、内部委員会及び大阪本所で実施したセミナー等に活用

【使用実績】①内部研究倫理委員会(20年9月実施)

②基盤研所内セミナー(平成21年2月実施)



20

4. 情報公開、成果の普及及びその活用の促進

①内部統制の強化

②業務内容・成果の公表

- ・ホームページアクセス件数の増加
- ・ホームページの更新
- ・一般公開・講演会の開催等
- ・論文投稿・学会、シンポジウム等での発表
- ・ハトムギ新品種(北のはと)の実用化に向けた取り組み

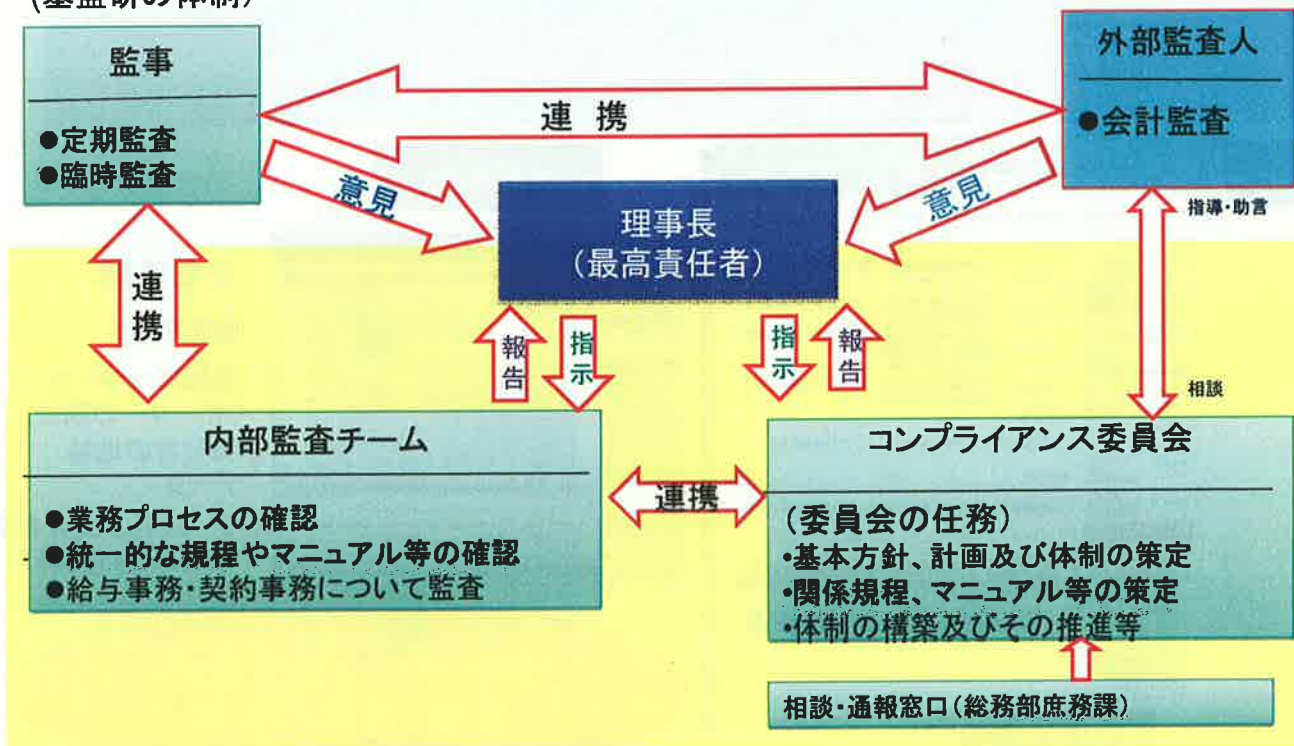
21

4. ①内部統制の強化

内部統制の強化

コンプライアンス規程を制定し、コンプライアンス委員会を設置。また相談窓口・通報窓口を庶務課に設置。

(基盤研の体制)

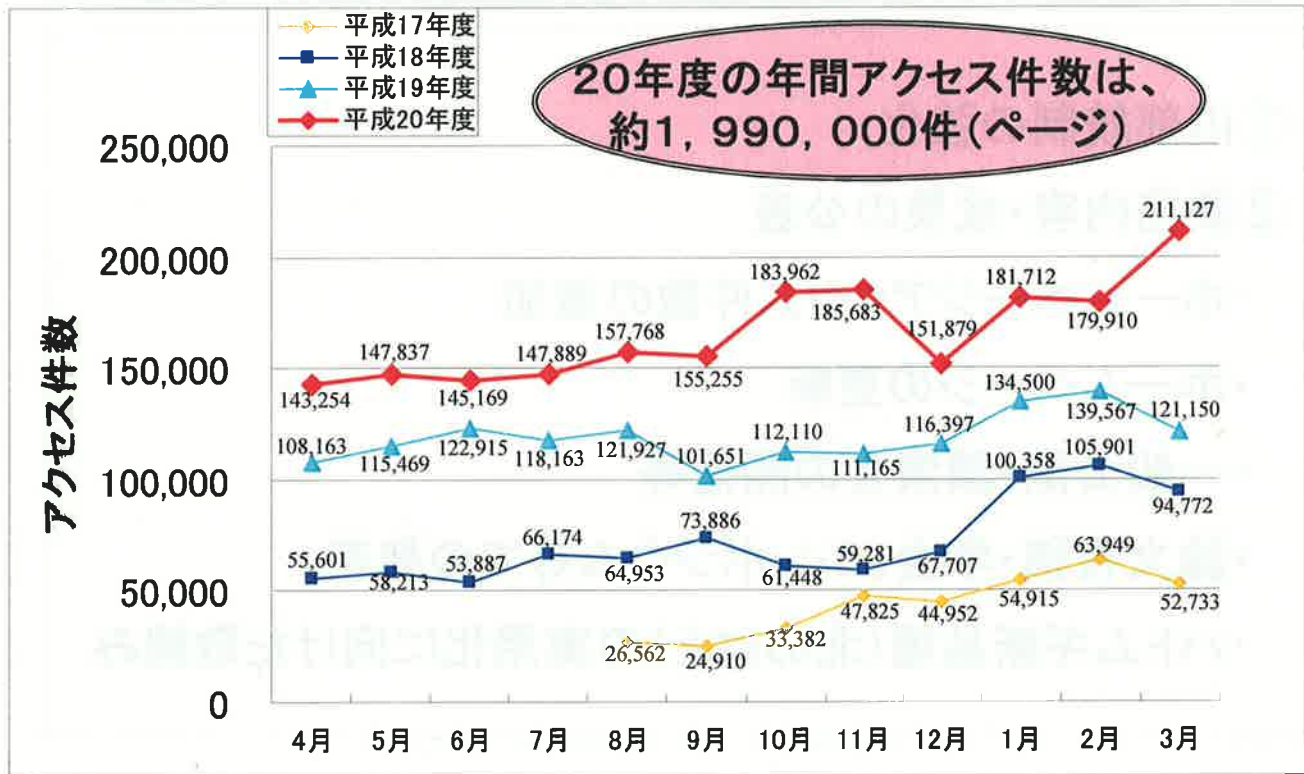


22

4. ②業務内容・成果の公表

ホームページアクセス件数の増加

ホームページアクセス数の推移



4. ②業務内容・成果の公表

ホームページの更新

閲覧者の利便性向上に向け、20年度においては、バナー情報の充実等の改修を引き続き実施

【改修内容】

- ①スーパー特区、知っておきたい薬事規制、研究論文リスト、特許一覧等広報重点項目についてバナーを作成した。
- ②お知らせ、採用情報、調達情報の配置を区分けし、情報の混雑化の解消を行った。
- ③ホームページ閲覧者の傾向解析のためのソフトウェアを導入した。



解析ソフトウェア



主な機能

- ①閲覧者数
- ②新規ユーザーとリピーターの割合
- ③閲覧者の地域データ
- ④ソース別の閲覧者数 (yahoo,google等)

解析データを今後の改善・改修に活用

4. ②業務内容・成果の公表

一般公開・講演会の開催等

○大阪本所一般公開

地域密着型イベントとしての定着

来場者数の経緯

- ・平成17年度 663名
- ・平成18年度 697名
- ・平成19年度 917名
- ・平成20年度 694名

毎年600名以上が来場

彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者(アンケート結果より)

- ・平成17年度 77%
- ・平成18年度 83%
- ・平成19年度 67%
- ・平成20年度 78%

7~8割が、彩都周辺地域居住

彩都地区のイベントとして定着

参加型企画の更なる拡充

来場者の人気が高い参加型企画を14企画(昨年:11企画)に増加



(タンパク質のかたち)



(かわいいマウスが国民の(DNAが10億倍に増える?健康と安全を護っています。)PCRを体験してみよう。)



(ゲノムDNAを目で見てみよう)



(顕微鏡画像検定)

○つくば薬用植物資源センター一般公開

→150名が来場(19年度:105名)

○種子島薬用植物資源センター一般公開

→55名が来場

○各種学術フォーラムの開催

→5件開催し、のべ1,999名が来場(18年度:4件、1,143名)

○施設見学・視察等の受入

→842名が来場(18年度:790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。)

4. ②業務内容・成果の公表

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60報

20年度 査読付論文掲載数※

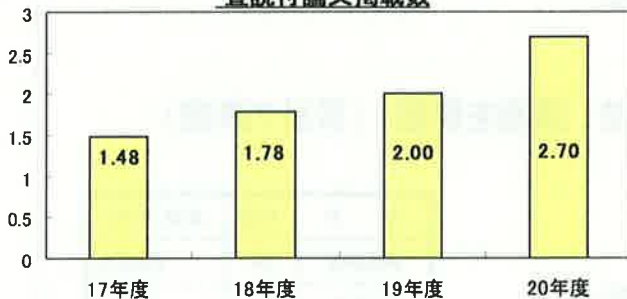
127報(19年度:98報)

※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: **84報**

(参考)査読無し論文(総説等)掲載数 **48報**(19年度:32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→口頭発表を国内・海外で積極的に実施

20年度 学会・シンポジウム等発表数※

	発表形式		計
	口頭	ポスター	
国内学会等	145回	107回	252回
国際学会等	23回	52回	75回
計	168回	159回	327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→25件(5年間の累計)

・特許出願: **7件** →17年度からの累計: **26件**(中期計画における目標を達成)

4. ②業務内容・成果の公表

ハトムギ新品種(北のはと)の実用化に向けた取組み



- ハトムギ新品種「北のはと」
- ・極早生の品種であるため、寒冷地でも栽培が可能
 - ・北海道では無農薬かつ粗放的栽培可能

- ・高付加価値 を実現する品種として期待
- ・低栽培コスト

《参考》

- ・平成16年9月:農林水産省へ登録出願(種苗法)→平成19年3月に新品種として登録
- ・平成17年10月:韓国へ登録出願→平成19年4月に韓国新品種として登録

平成20年度

- ①農協等の協力のもと大規模な実証栽培試験を引き続き実施

これまでに出版した特許の活用

平成18年に出願した特許を活用して共同研究を実施

胸膜中皮腫におけるメソセリンの機能解析に向けた研究

企業との
共同研究

「北のはと」の権利(品種登録)は財団法人ヒューマンサイエンス振興財団が所有しており、上記促進策は同財団TLOが実施

27

5. 外部研究者との交流、共同研究の推進、施設及び設備の共用

①民間企業等との共同研究等の推進

- ・民間企業複数社のコンソーシアムとの共同研究・受託研究を推進
 - 「トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト」(14社)
 - 「プロテオームリサーチプロジェクト」(4社)
 - 「疾患モデル動物研究プロジェクト」(4社)

②連携大学院の実施

- ・三重大学医学系研究科との協定書に基づき、講座を開設 (累計7講座)

③NMR施設の外部利用状況

④産業界と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、右表のとおり実施

区分	件数	金額(千円)
共同研究	20	295,975
受託研究	7	188,463
奨励寄附金	9	83,300

28

5. ③NMR施設の外部利用状況

800MHz NMR(核磁気共鳴)施設の外部利用

たんぱく質などの生体高分子等の構造や性質を調べるための分析装置として、高磁場(800MHz)核磁気共鳴(NMR)施設の外部利用を平成20年度4月より開始(9月末まで試行期間(無料)、10月から本格実施(有料))

平成20年度利用実績(10月以降)

計 9件15日間*

内、民間企業5件(すべて成果非公開利用)

※日数は、測定の実稼働日数で、測定の準備及び測定後の解析等(約2週間)は、含まない。



NMR棟

《基盤研における各研究プロジェクトにおいて使用するとともに、製薬企業等の外部利用促進への取組》

- ◆平成20年4月 専門家向けのワークショップ開催
- ◆平成20年5月 一般向けのNMR特別セミナー開催
- ◆平成20年7月 国際バイオEXPOへの出展
- ◆平成20年10月 専門家向けのワークショップ開催
- ◆平成20年10月 BIO JAPAN2008への出展
- ◆平成20年12月 彩都・医薬基盤研究所連携フォーラムにて、一般向けの紹介

基盤研の各研究に活用

- ◆植物由来薬効抽出成分のLC—MS—NMRによる解析(薬用植物資源研究センター)
- ◆IFN α 8の立体構造解析(創薬プロテオミクスプロジェクト)
- ◆NMRを用いたマウス尿のメタボミクス解析(実験動物開発研究室)
- ◆カニクイザル尿、脳髄液の解析(霊長類医科学研究センター)



800MHz NMR(核磁気共鳴)

利用の促進

平成20年4月開催
NMRワークショップ



29

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(個別的事項) 1

1. 基盤的技術研究

- (1) 医薬品安全予測のための毒性学的ゲノム研究
 - ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
- (2) ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質解析研究
 - ・プロテオームファクトリープロジェクト
- (3) 疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発
 - ・創薬プロテオミクスプロジェクト
 - ・代謝シグナルプロジェクト
 - ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- (4) 新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究
 - ・感染制御プロジェクト
 - ・免疫シグナルプロジェクト
- (5) 新世代抗体産生基盤研究
 - ・免疫細胞制御プロジェクト
- (6) 遺伝子導入技術の開発とその応用
 - ・遺伝子導入制御プロジェクト

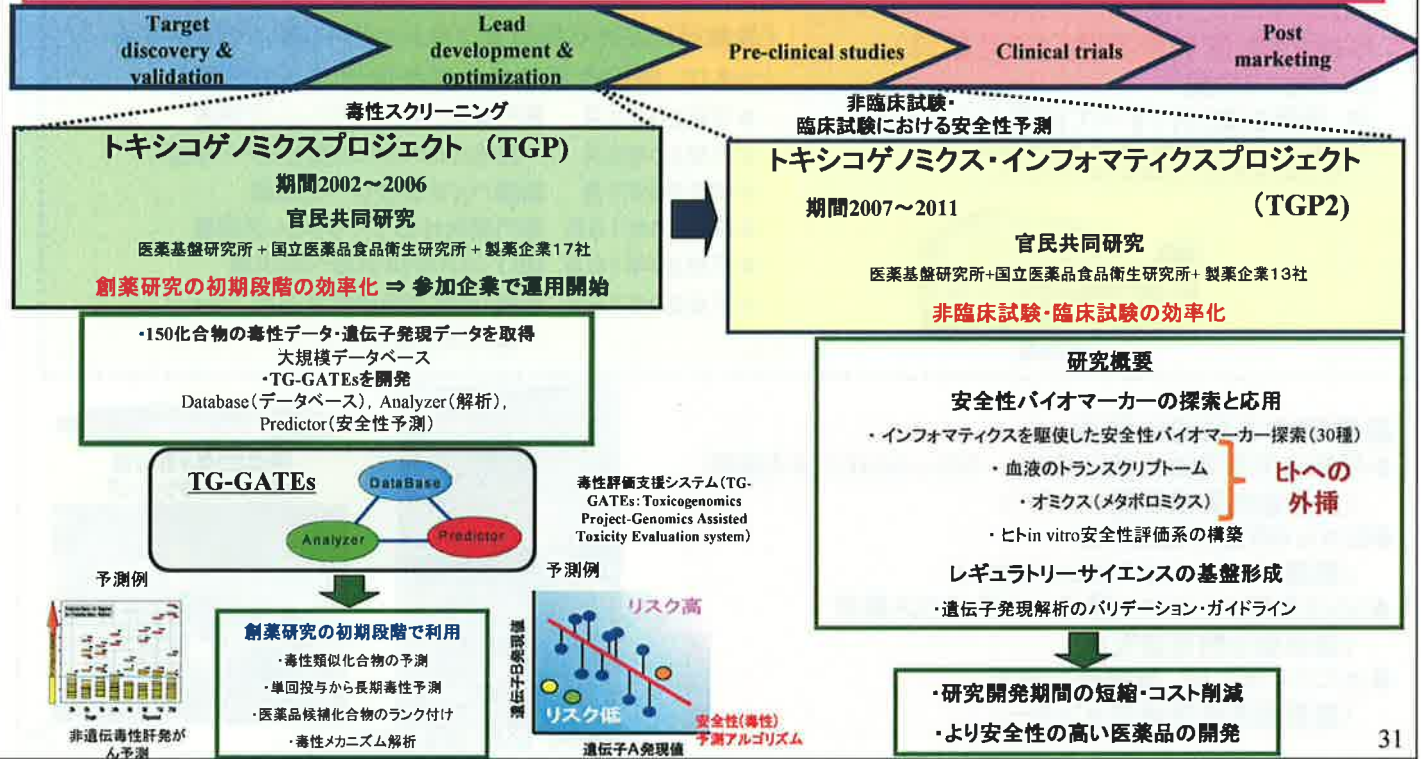
2. 生物資源研究

- (1) 遺伝子
 - ・遺伝子資源研究室
- (2) 培養細胞
 - ・細胞資源研究室
- (4) 実験用小動物
 - ・実験動物開発研究室
- (3) 薬用植物
 - ・薬用植物資源研究センター
- (5) 霊長類
 - ・霊長類医科学研究センター

30

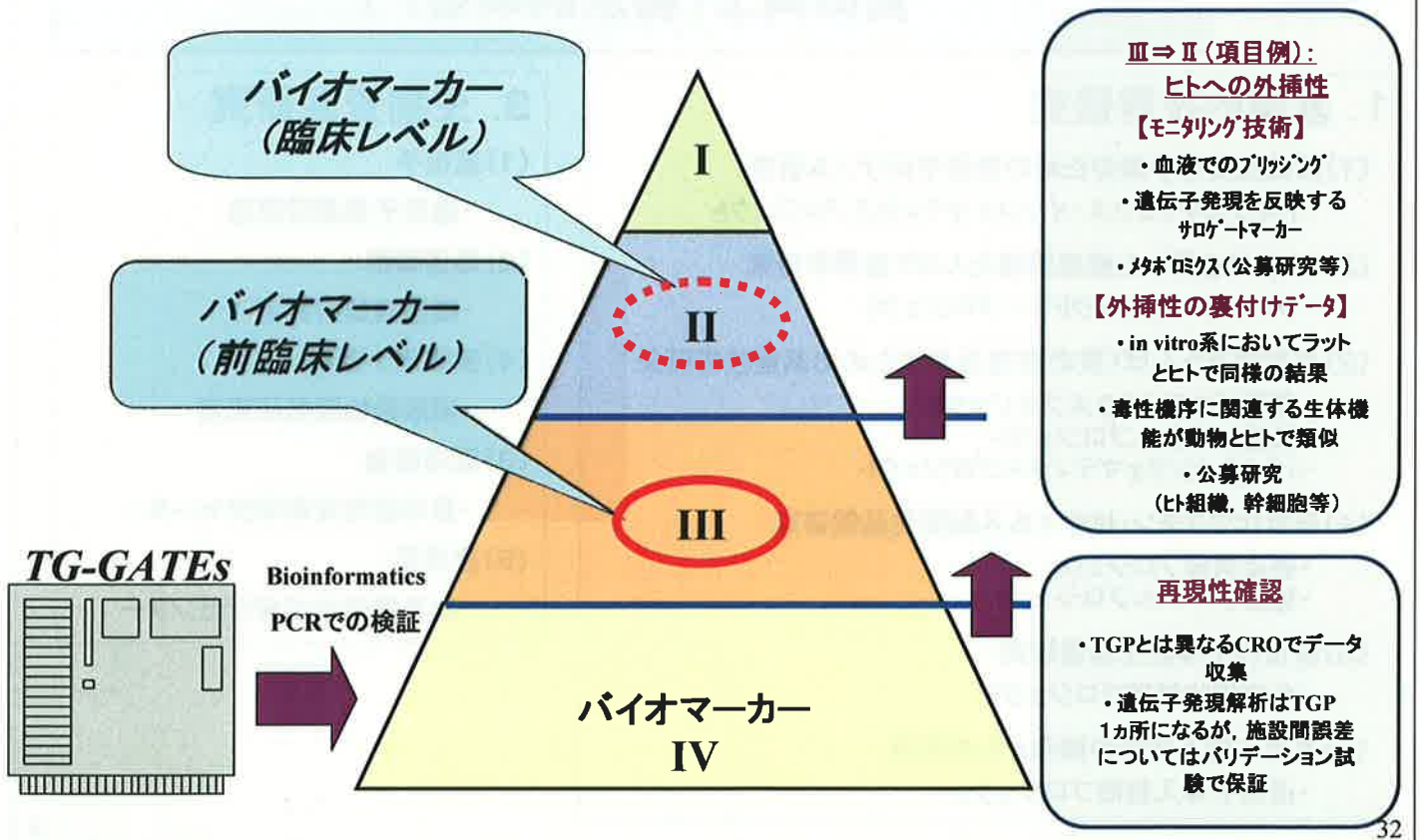
1. 基盤的技術研究 (1) 医薬品安全予測のための毒性学的ゲノム研究

安全性予測精度の向上やヒトの副作用を予測し、ヒトへの外挿性の向上などの医薬品安全性評価予測向上のための研究やレギュラトリーサイエンスへの展開等に関する研究を進めている。



TGP2バイオマーカー探索の概要

概要



20年度研究結果:安全性バイオマーカー探索

以下19個のバイオマーカー(TGP2分類:カテゴリーⅣ)の抽出に成功した。

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| 1.グルタチオン枯渇マーカー(Type I) | 11.リン脂質症マーカー(Type I) |
| 2.グルタチオン枯渇マーカー(Type II) | 12.リン脂質症マーカー(Type II) |
| 3.胆汁鬱滞マーカー (Type I) | 13.リン脂質症マーカー (Type III) |
| 4.胆汁鬱滞マーカー (Type II) | 14.肝脂肪化マーカー (Type I) |
| 5.くもり硝子変性マーカー | 15.肝脂肪化マーカー (Type II) |
| 6.好酸性顆粒状変性マーカー | 16.肝線維化マーカー |
| 7.腎尿細管障害予測マーカー | 17.非遺伝毒性化合物の肝発がんマーカー |
| 8.腎尿細管障害診断マーカー | 18.転写因子関連マーカー |
| 9.肝臓での貧血診断マーカー | 19.細胞壊死マーカー |
| 10.血液での貧血診断マーカー | |

33

他機関と比べて特色のある点

1. 本研究はトキシゲノミクスプロジェクト(TGP1, 平成14年度から平成18年度)で取得した世界最高レベルの規模(量)と品質を兼備えた毒性学および網羅的遺伝子発現データを活用する。
2. 大規模なゲノミクス(トランスクリプトーム)データを用いて安全性バイオマーカーの本格的な探索研究を実施しているのは、日本では本プロジェクトのみである。
3. 侵襲性の低い血液サンプルの遺伝子発現データを用いて肝障害の動物からヒトへのブリッジング研究を進めているのは、米国NIEHSと本プロジェクトのみである。
4. 産官共同プロジェクトである本プロジェクトは、製薬企業の研究者の協力を得ながら、創薬研究の現場および医薬品申請に役立つ研究に主眼を置き、推進している。

34

1. 基盤的技術研究

(2) ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質解析研究

(3) 疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発

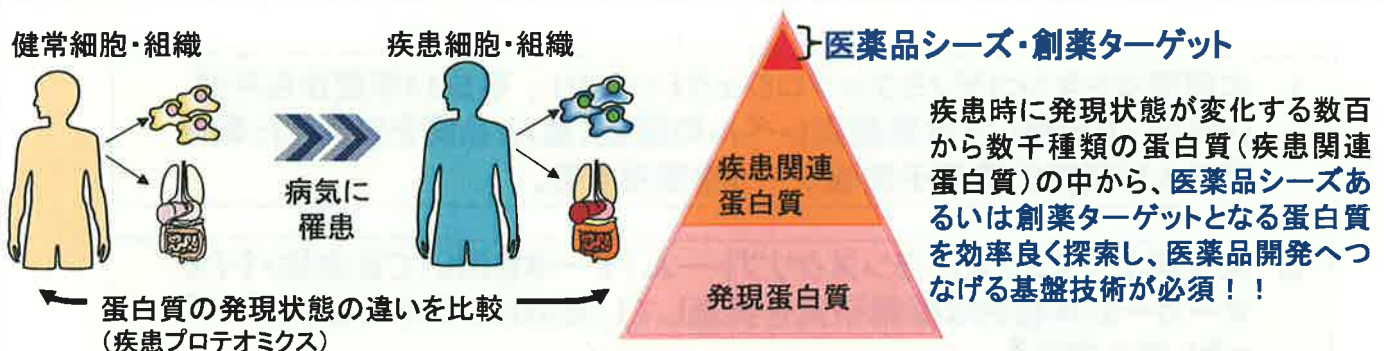
(2) ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質解析研究

- ・ヒト試料(血清、組織、細胞株)、20検体をcICAT法等で、試料中のたんぱく質の解析を実施。疾患により変動する新規疾患関連たんぱく182種類を見いだした。
- ・バイオインフォマティクス手法により、疾患と特異たんぱく質の相関性データベースの構築検討を実施。

(3) 疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発

- ・TNF変異体を用いて2種のTNF受容体の機能解析を進めて阻害剤開発の知見を得、TNF- α の免疫レギュレータ作用を粘膜ワクチンアジュバンドとして利用できる知見を得た。
- ・低分子阻害物質による脂肪合成関連受容体(LXR)の修飾部位研究を進め、脂質異常症の誘導、モニタリングを通じて改善薬のスクリーニング法を構築した。
- ・プロテオーム解析により、抗がん剤耐性時に特異発現するたんぱく質を同定し、耐性に関与する作用機構を推定した。同手法により乳がん、肺がんの発現たんぱく質を同定して各々の抗体を網羅的に作成し、がんの悪性度に相関する疾患関連たんぱく質を見出した。
- ・たんぱく質間相互作用部位予測法を新規に開発し、Lymphotoxinと受容体の相互作用解析に応用したほか、DNA結合たんぱく質のアミノ酸配列だけから特定のヌクレオチドの認識を予測する方法を開発した。また、新規創薬ターゲット同定支援として疾患関連たんぱく質の解析を行う統合データベース(Targetmine)開発を実施した。

疾患関連蛋白質の有効活用のための基盤技術開発



創薬に有用な蛋白質(医薬品シーズ・創薬ターゲット)を探索し、医薬品開発を実現するために

疾患関連蛋白質の機能解析基盤の開発

疾患関連蛋白質の病態との関係・役割を評価し、医薬品シーズ・創薬ターゲットとなる蛋白質を同定する技術
(蛋白質ライブラリを用いた相互作用解析法)

蛋白質の効果的・効率的な機能制御技術の開発

疾患の発症や悪化に関わる創薬ターゲット・蛋白質に対する阻害分子(抗体やアンタゴニストなど)の創出技術
(抗体ライブラリによる有用抗体の迅速創製法)

蛋白質の安全性・有効性を向上させる創薬技術の開発

そのまま医薬品シーズとなる蛋白質の有用性を高めるための、疾患組織・細胞へ効率よく薬物送達する技術
(ペプチド・ライブラリによるDDSキャリアの創製)

研究の特色・独創性等

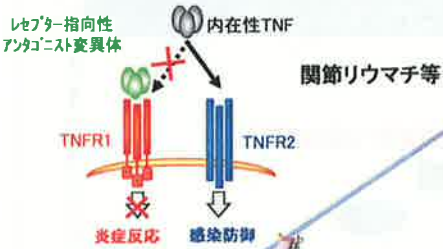
独自の創薬基盤技術(ファージ表面提示法)を駆使し、基礎的研究の成果を画期的な「バイオ医薬品や診断技術の開発」に展開するものであり、スーパー特区メンバーとして、これらの実用化やその橋渡し、および厚生労働政策を担うものであることから、基盤研での実施・推進が大きく期待される。

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等
特願2009-55953)

林原生物化学研究所、日本たばこ、東大、阪大、京都薬科大、熊本大、都立臨床研、Ghent University(ベルギー)、University of Texas(米国)

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

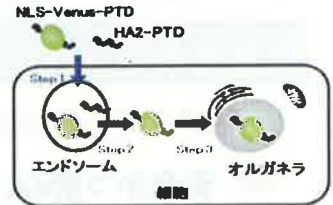


DDSキャリア(ペプチド・ナノマテリアル)の創製と細胞内・体内動態制御技術の開発

(Nat. Biotechnol. 2003, J. Mol. Biol. 2008等、特許出願準備中1件)

東大、阪大、東北大、東京薬科大、日本化粧品連合会、三菱商事、ビタミリサーチ、浙江大学(中国)

オルガネラターゲティング技術の開発



抗体プロテオミクス技術の開発

(Biol. Pharm. Bull. 2006, 特願2009-80708)

京大、阪大、富山大、金沢大、鹿児島大、浜松医大、慶応大、神戸学院大、帝京大、塩野義製薬、大塚製薬、第一三共、日本たばこ

新規創薬ターゲット / 医薬品シーズの絞り込み
抗体医薬の開発
バイオマーカーの開発

TNFレセプター指向性アゴニストの複合体構造解析

結晶化

0.2 x 0.1 x 0.03 (mm³)

SPring-8 BL41XU

空間群; R3
分解能; 2.50 Å

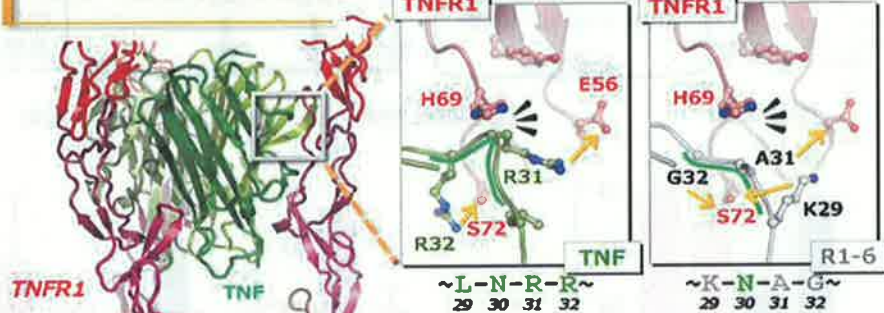
構造解析

R = 20.9 %
R_{free} = 28.1 %

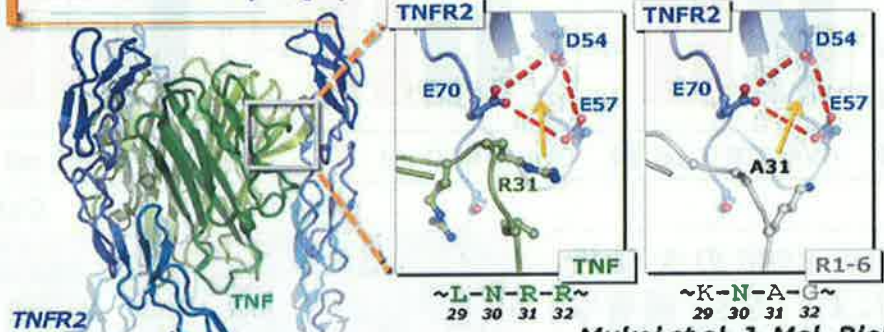
データベース登録

PDB ID ; 2Z1C

TNF-TNFR1 model



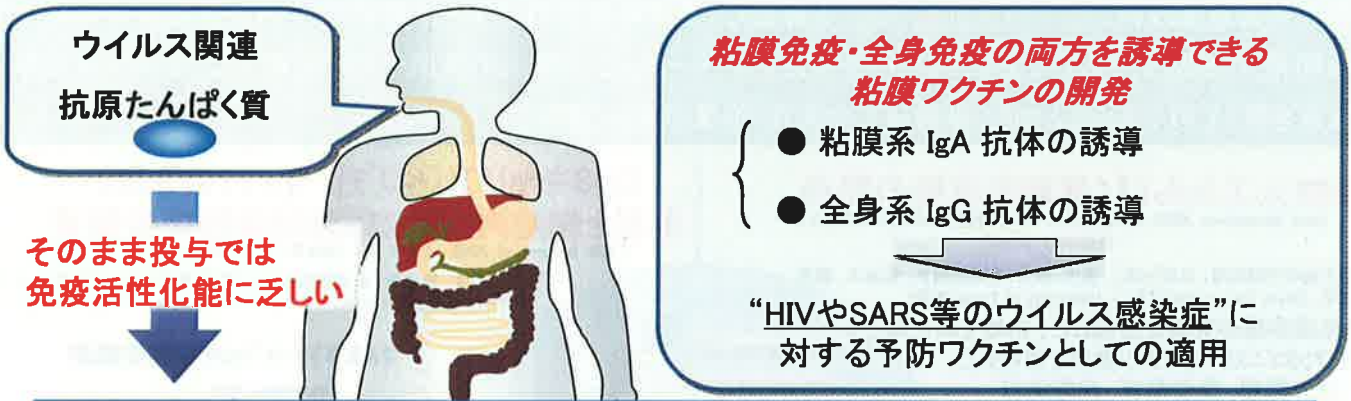
TNF-TNFR2 (2ZQW)



Mukai et al, J. Mol. Biol, 2008

X線結晶構造解析により、TNFの構造活性相関情報の収集に成功した(PDBに3件登録)。今後、自己免疫疾患治療薬としての、TNF阻害剤の開発に展開していく予定。また自己免疫疾患治療薬に関しては、次年度以降、スーパー特区メンバーとして抗IL-6R抗体にも着手。

粘膜免疫制御を目指した機能改変型サイトカインの応用



粘膜免疫系活性化因子(アジュバントとしてのサイトカイン)の併用が必要

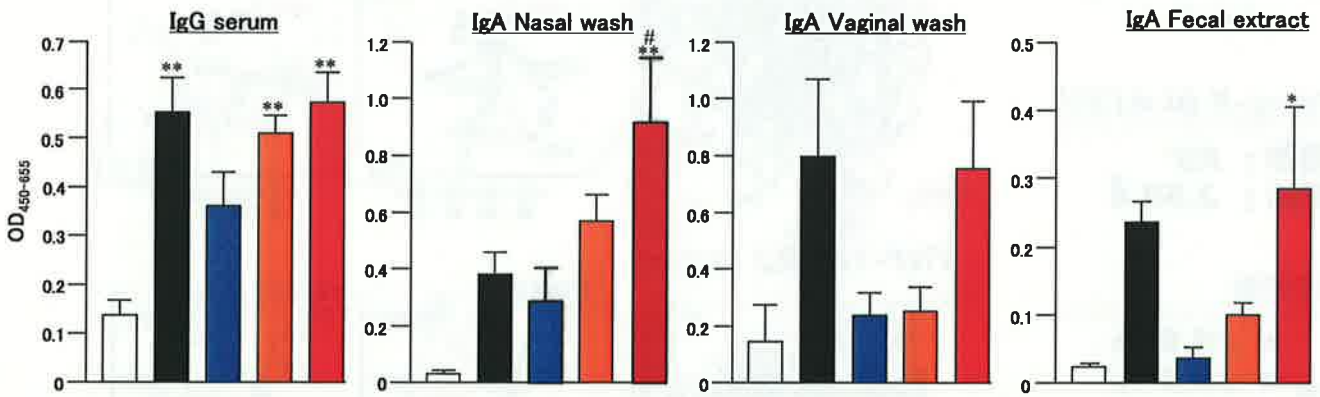
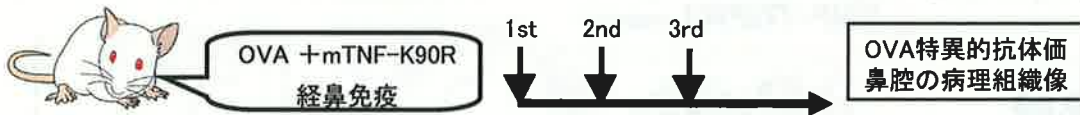
・ 粘膜免疫を効率良く誘導するサイトカインは見出されていない。

➡ 安全かつ安心、有効なサイトカインアジュバントの開発(特願2009-055953)

* TNF変異体(K90R)の粘膜ワクチンアジュバントとしての展開



mTNF-K90Rの粘膜アジュバントとしての有用性評価



□ OVA ■ OVA+CTB (1 µg) ■ OVA+wTNF (1 µg) ■ OVA+mTNF-K90R (1 µg) ■ OVA+mTNF-K90R (5 µg)

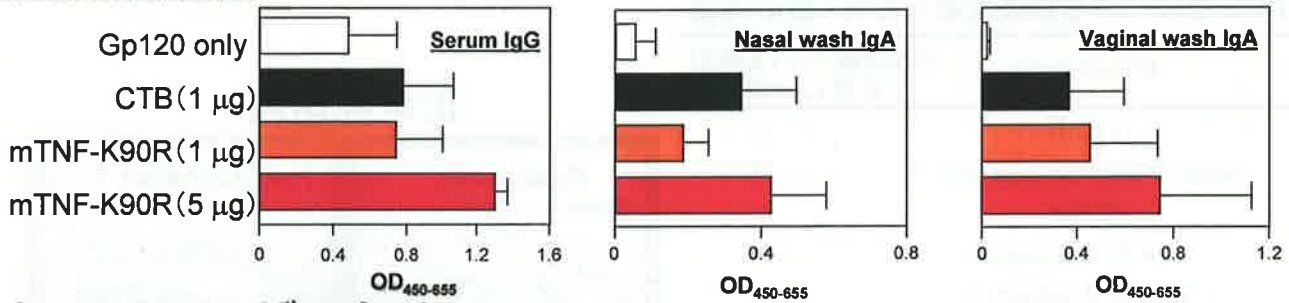
OVA OVA + mTNF-K90R (25 µg)

➡ mTNF-K90Rの大量投与においても、顕著な組織傷害は観察されなかった

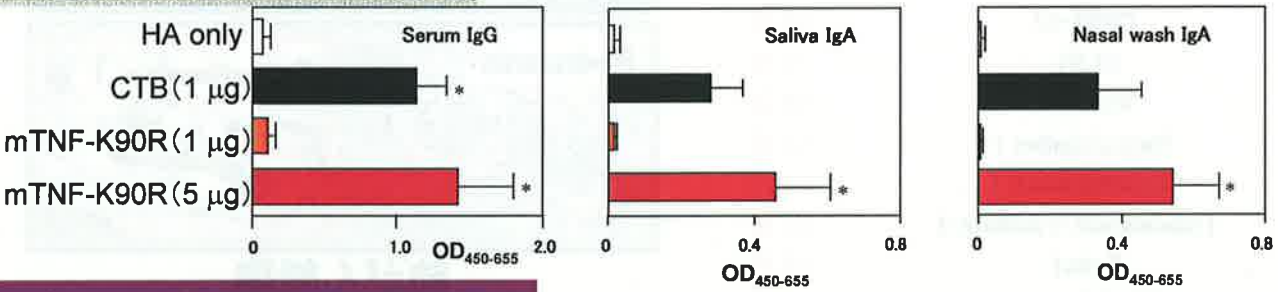


mTNF-K90Rは有効かつ安全なアジュバントになり得る(霊長類で安全性確認中)

HIVワクチン mTNF-K90RのHIVワクチンへの適用



インフルエンザワクチン

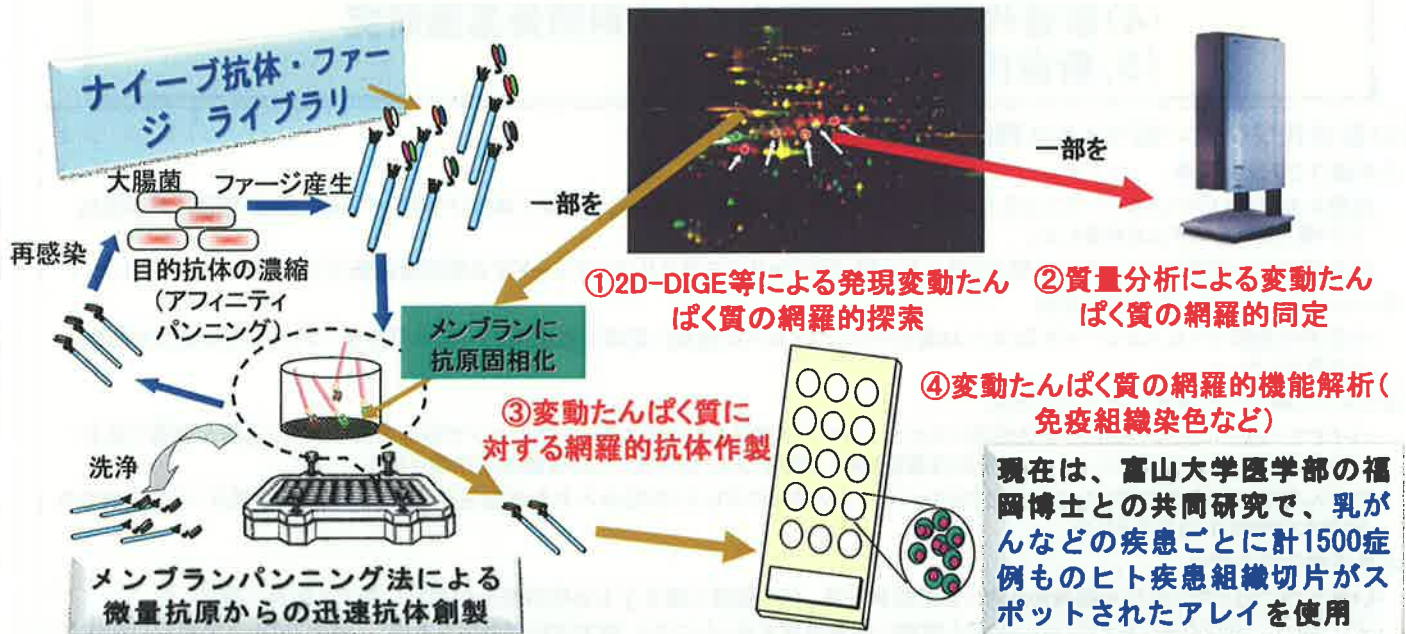


国際TNF学会のAWARD受賞

Kayamuro et al. submitted

mTNF-K90Rは感染症ワクチンとしても有効な**粘膜ワクチンアジュバント**になり得ることが示唆された

抗体プロテオミクス技術の概略



昨年度に開発した抗体プロテオミクスは、創薬プロテオミクスプロジェクトが先駆けて開発した、「プロテオーム解析による多数の変動たんぱく質の同定と、その中から、疾患の発症や悪化と関連している創薬ターゲットたんぱく質などを迅速に絞り定める、唯一の技術」である。

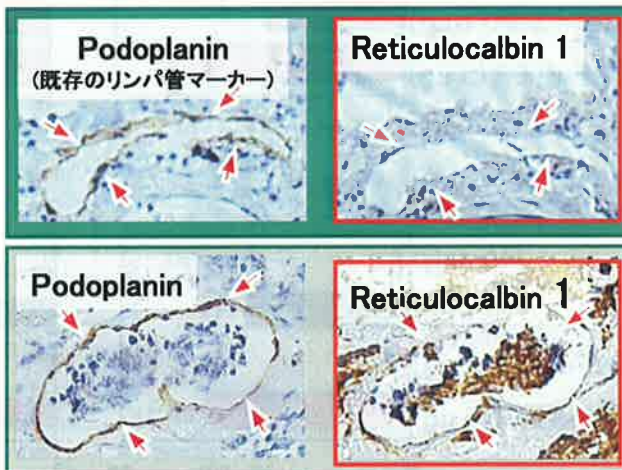
本年度は、この技術を用い、疾患関連たんぱく質の同定を目指した(特願2009-060706)。

肺がん組織リンパ管バイオマーカー候補の同定

2D-DIGE解析による発現変動たんぱく質の同定

spot	protein name	がん組織リンパ管内皮 / 正常リンパ管内皮
No.1	HYOU1	1.7 倍
No.2	Mitochondrial lon peptidase 1	3.8 倍
No.3	PDIA4	1.8 倍
No.4	HSP70-9 precursor	1.7 倍
No.5	HSP70-8 isoform 1	1.6 倍
No.6	hnRNPK	2.0 倍
No.7	GRIM-12	1.8 倍
No.8	DLST	1.9 倍
No.9	Vimentin	1.9 倍
No.10	Reticulocalbin 1	1.9 倍
No.11	Galactokinase 1	1.9 倍
No.12	Tropomyosin 3 isoform 2	2.0 倍
No.13	Echs1	1.9 倍
No.14	C21orf66 protein	1.7 倍

正常肺組織



肺がん組織

正常肺組織では発現しておらず、肺がん組織内のリンパ管内皮細胞およびがん細胞に発現する分子Reticulocalbin 1を見出した。現在、大腸がん・動脈硬化などについても検討中。 43

1. 基盤的技術研究

(4) 新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

(5) 新世代抗体産生基盤研究

(4) 新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

① 多価ワクチンの開発

- ・組換え多価生ワクチンのベースとなる水痘ワクチンベクターの最適化を実施したほか、水痘ワクチンゲノムに迅速・簡便に外来遺伝子を挿入するシステムを構築した。
- ・外来遺伝子を発現させるための新規プロモーターとしてヒトヘルペスウイルス6がコードする前初期遺伝子プロモーターを同定した。

② ヘルペスウイルスの感染動態解析

- ・水痘帯状疱疹ウイルスがコードするORF-44遺伝子は、ウイルスの発現に必須であり、抗ウイルス薬のターゲットとなる可能性があることを見出した。

③ SOCSの細胞への特異的導入法の開発

- ・バイオナノ粒子により骨髄由来樹状細胞にSOCS-1 siRNAを導入したマウスのインフルエンザ投与後のワクチン効果が顕著であることを見出した。この系ではIL-12、IL-6産生亢進を認め、新規アジュバントとしての可能性が示唆された。
- ・乳がん細胞に指向性の高いLYPを表出させたバイオナノ粒子にSOCS-1を組み入れた遺伝子誘導体は、乳がん移植ヌードマウスでの顕著な腫瘍縮小効果を示した。

④ 免疫増強剤の開発

- ・いままでにないアジュバント開発を目的に自然抗体産生、CTL誘導に関与する各種評価系の確立に関する検討に着手した。
- ・インフルエンザワクチンをγPGAナノ粒子と同時に経鼻投与することにより、強力な防御効果を見出し、局所でのIgA誘導の可能性を示唆する結果を得た。

(5) 新世代抗体産生基盤研究

- ・人工リンパ組織(aLT)の抗腫瘍効果について免疫不全マウスによるin vivoでの効果の強さを証明したほか、aLTの優れた免疫機能獲得メカニズムにつき免疫細胞の濃縮効果を中心に検討を進めた。

インフルエンザ、SARS等の新興・再興急性感染症に対処するためには、早急に対応できるワクチンや抗ウイルス剤の開発及びその効果的な投与法を発見することが重要であることから、ウイルスの感染時におけるウイルスと細胞との反応の解明に向けた研究を行うとともに、新世代ワクチン開発のためのウイルスベクターの開発や新規免疫反応増強剤とその投与法の開発に取り組んでいます。

新世代ワクチン・抗ウイルス剤の開発に繋がる基盤研究

ワクチン開発の基盤研究

- ワクチンプロモーター開発
ウイルスのプロモーター探索・機能解析による強力なワクチンプロモーターの開発研究
- 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

ワクチン開発の応用研究

- 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

抗ウイルス剤開発の基盤研究

- 新規抗ウイルス剤開発基盤研究
ウイルスの侵入過程・出芽過程に関わる因子の同定による、新規抗ウイルス剤探索・開発基盤研究

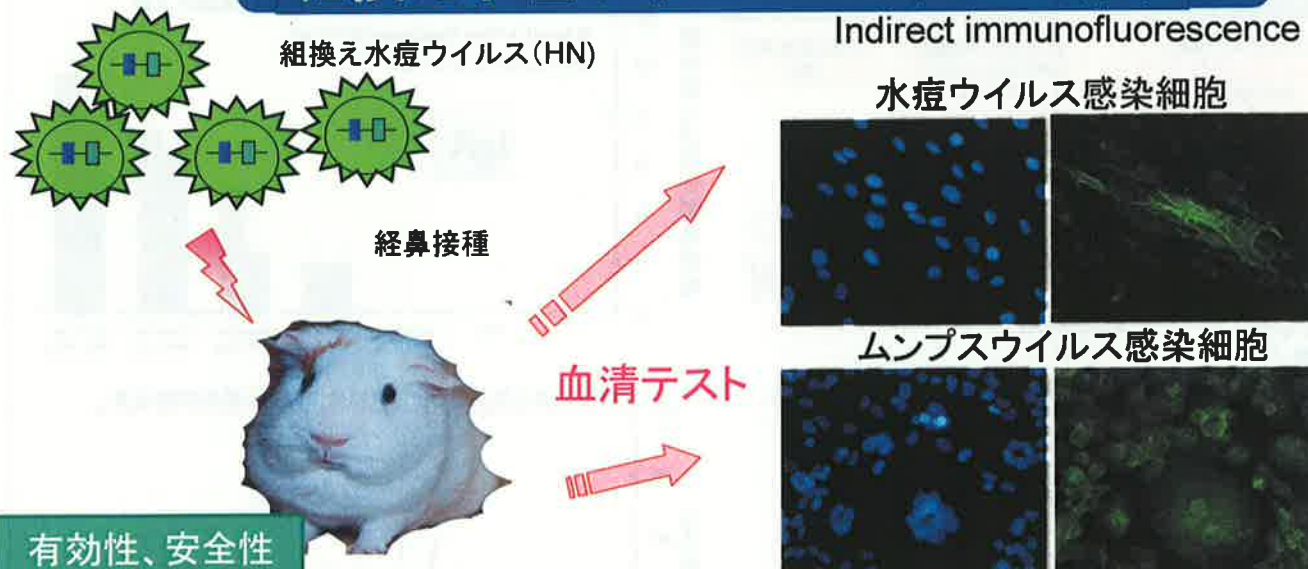
- ・新規免疫反応増強剤(アジュバント)開発

- ・新世代ワクチン開発のためのウイルスベクターとしての活用

- ・抗ウイルス剤開発の新規ターゲットとしての活用

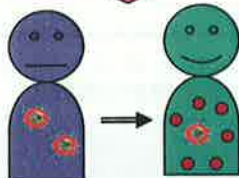
- ・効率の良いワクチン投与法開発

組換え水痘ウイルスのワクチン効果



有効性、安全性

人体への投与
実用化をめざす！



外来遺伝子由来
蛋白の発現

水痘ウイルスおよびムンプスウイルスに対する中和能をもった抗体が産生された

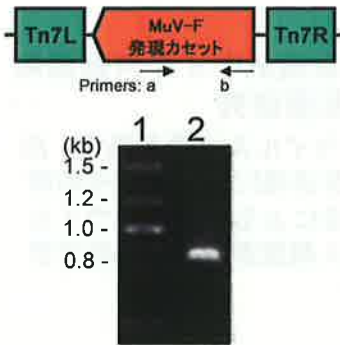
多価ワクチンとしての有用性が示唆された

組換え多価生ワクチン、特許出願中

組換え水痘ワクチンウイルス感染細胞におけるムンプスウイルスFタンパク質MuV-Fの発現



1) MuV-F発現カセットの挿入をPCRで確認



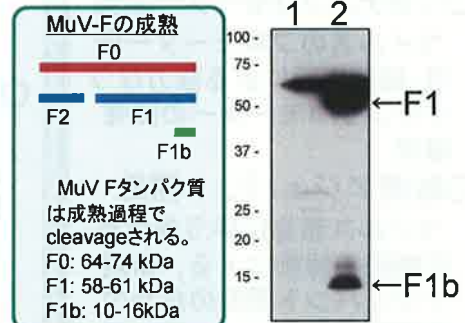
レーン1: marker
レーン2: PCR(primer a-b間)

2) MuV-Fの発現をIFAで確認



・rvOka-F-Bac感染MeWo細胞を感染48時間後に固定。抗MuV-F抗体にてIFAを行った。

3) MuV-Fの発現をWestern Blottingで確認



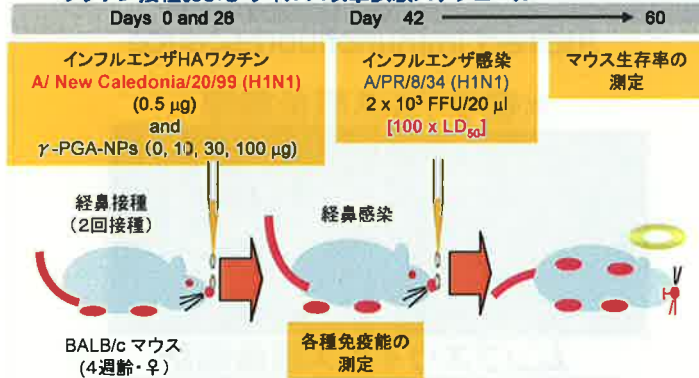
WB: 抗MuV-F抗体
レーン1: 非感染MeWo細胞
レーン2: vOka-F-Bac感染MeWo細胞 (48hpi)

Transpositionによる迅速な組換え法の作成に成功した。

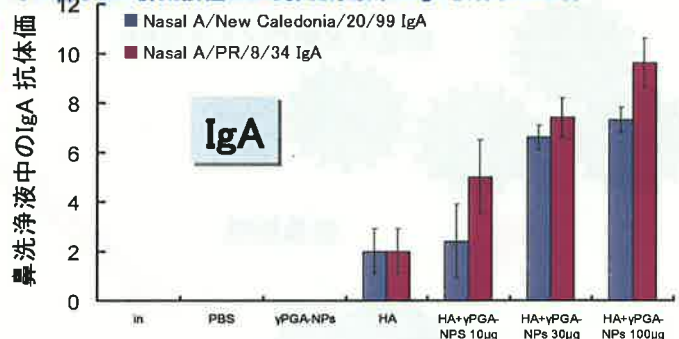
論文投稿中

ナノ粒子とインフルエンザHAワクチン経鼻接種による感染防御効果の増強

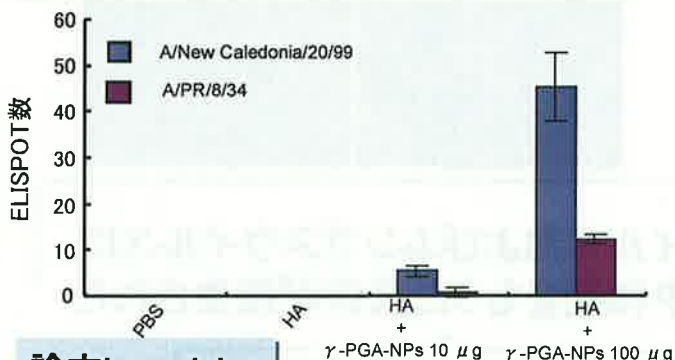
ワクチン接種およびウイルス攻撃試験スケジュール



ナノ粒子との併用接種による鼻洗浄液中のIgA抗体価の上昇

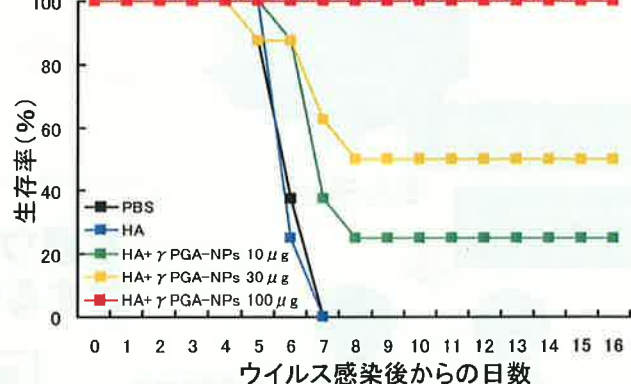


ナノ粒子との併用接種によるウイルス特異的な細胞性免疫応答の誘導



論文in revision

ワクチン株と異なるウイルス感染に対する感染防御効果



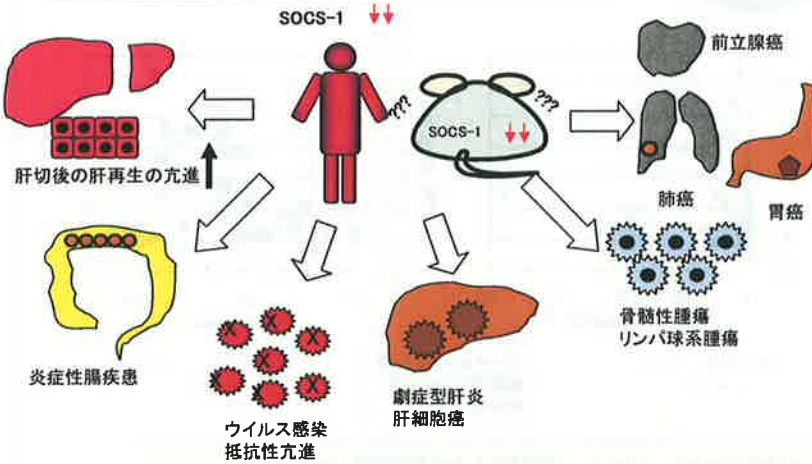
γポリグルタミン酸ナノ粒子 (NP) との併用による粘膜免疫の誘導

サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究

サイトカインは生体に必要不可欠な分子である。しかし、過剰な存在、もしくは過剰なシグナルは、関節リウマチや癌などの原因になる。

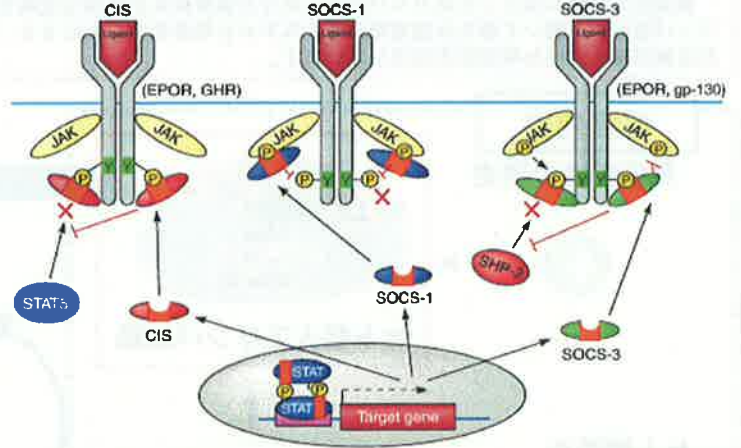
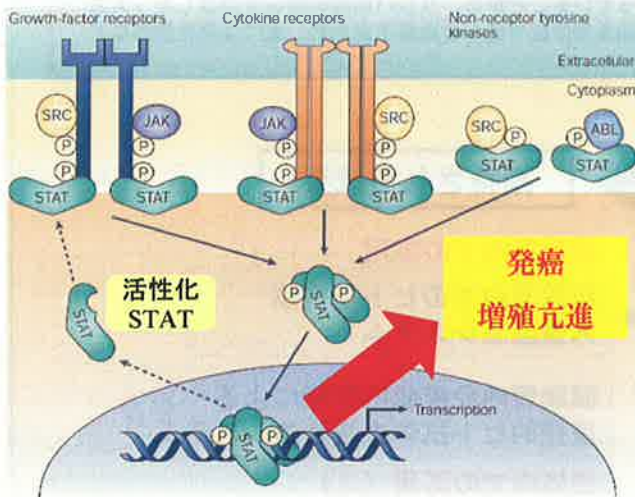
Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)はサイトカインシグナル伝達におけるnegative feedback分子であり、サイトカインシグナルを負に制御する。

SOCSの発現異常は様々な病態に關与する



SOCS分子を発現調整可能な蛋白として細胞内に取り込ませ、慢性炎症性疾患、癌、感染症の治療に応用する。

サイトカインシグナル伝達阻害分子SOCSを用いた新規抗癌剤



TRENDS in Immunology

JAK/STATシグナル伝達系が關与する癌: Multiple Myeloma (STAT1, 3), Lymphoma (STAT3), Brest Cancer (STAT1, 3, 5), Melamona (STAT3), Lung Cancer (STAT3), Prostate Cancer (STAT3), Gastric Cancer (STAT3), M Pleural Mesothelioma (STAT3), etc.

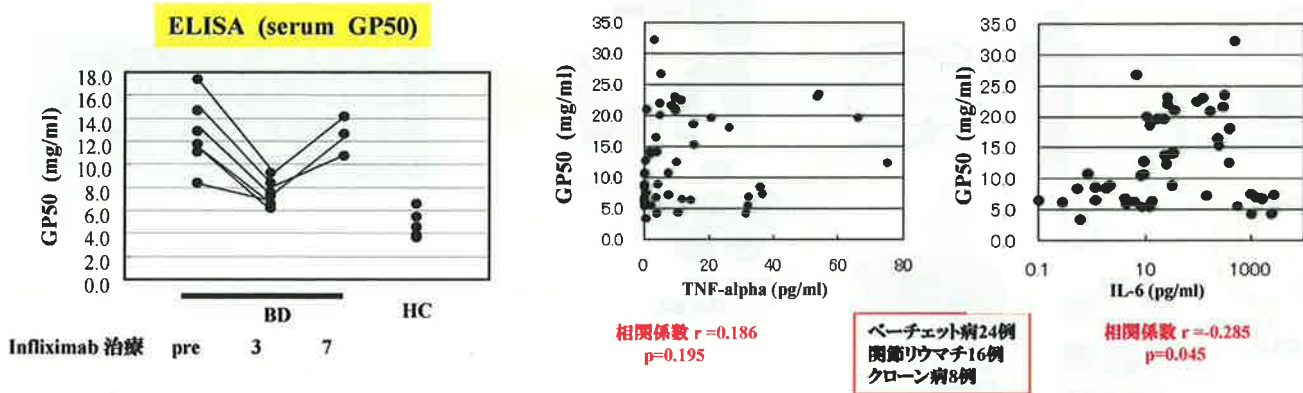
- 発癌や癌細胞の増殖亢進にサイトカインシグナル伝達の異常が關与していることが明らかにされている。
- サイトカインシグナル伝達の阻害分子であるSOCSは、強制発現させることでサイトカインシグナル伝達の下流で作用する様々なチロシンキナーゼを阻害する。そのため、SOCSを癌細胞に導入することで、癌の増殖や転移などを抑制するし抗腫瘍効果を發揮することが期待できる。

抗体医薬品選択の指標となるバイオマーカーの同定

プロテオミクス手法を用いてTNF-alpha阻害療法における

- ① 疾患活動性をモニターする新規バイオマーカー
- ② 治療無効例を選別し、他の製剤へ切り換えを評価する上で指標となる新規バイオマーカーを同定するため、iTAQ法を用いて、TNF-α阻害療法前後のRA, BD, CDの患者血清を解析。

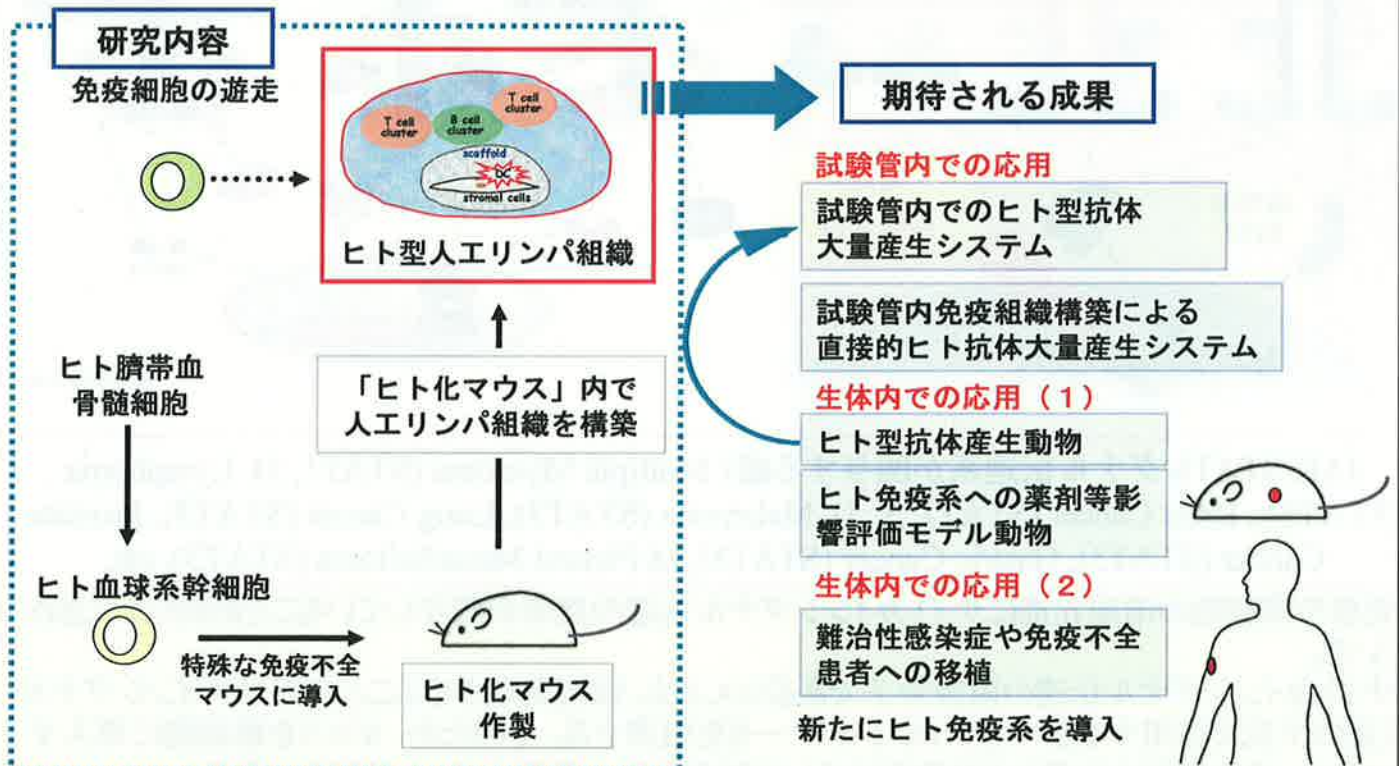
GP50: 機能不明な約50kDaの血清糖蛋白質で、主に好中球、リンパ球から産生される。



GP50は疾患活動性と相関するが、血清TNF-αやIL-6濃度とは相関しない。

新世代抗体産生基盤研究

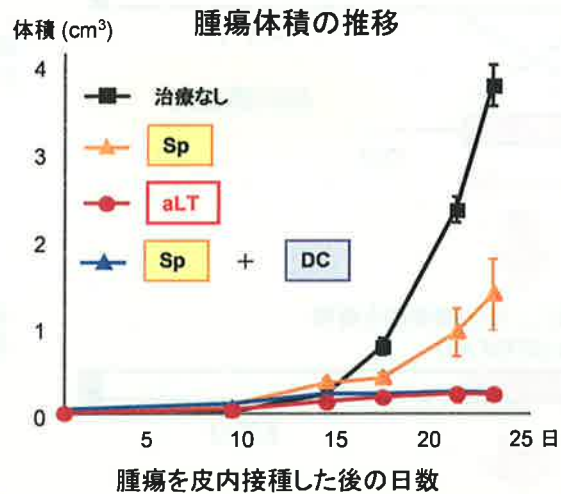
感染症の治療に当たってはリンパ組織における免疫反応が重要な役割を担っていることから、リンパ組織の構造を模倣した「人工リンパ組織」を用いて新たな免疫系賦活システムを構築することにより、難治性感染症や種々の免疫不全状態、更には悪性腫瘍などの治療応用に向けた可能性を追求しています。



マウス人工リンパ組織の優れた抗腫瘍効果を証明

「ある腫瘍(腫瘍A)に対して免疫反応を示す」3種類の免疫細胞を準備し、それぞれ「腫瘍Aを接種した免疫不全マウス」に投与して治療効果を比較した。

投与した免疫細胞の種類	投与した免疫細胞の数
aLT 人工リンパ組織	2×10^5 cells
Sp 脾臓細胞	4×10^7 cells
DC 樹状細胞	10^6 cells



人工リンパ組織を用いて投与した免疫細胞は細胞数が少なくても最も腫瘍に対する抑制効果が高い

人工リンパ組織を利用すれば効率よく抗腫瘍免疫を導入できる

53

1. 基盤技術研究 (6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

(6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

① 機能性に優れた次世代アデノウイルス(Ad)ベクターの開発と評価

- ・Adのゲノムサイズを利用し、Adベクター複製中に生じる増殖性ウイルスの出現を完全に抑制できる安全な新規ベクターの開発に成功した。
- ・Ad遺伝子の非翻訳領域にmiRNA標的配列を挿入することで正常細胞における制限増殖型Adの複製を制御可能であることを示した。

② 改良型Adベクターを用いた細胞・動物評価系の開発

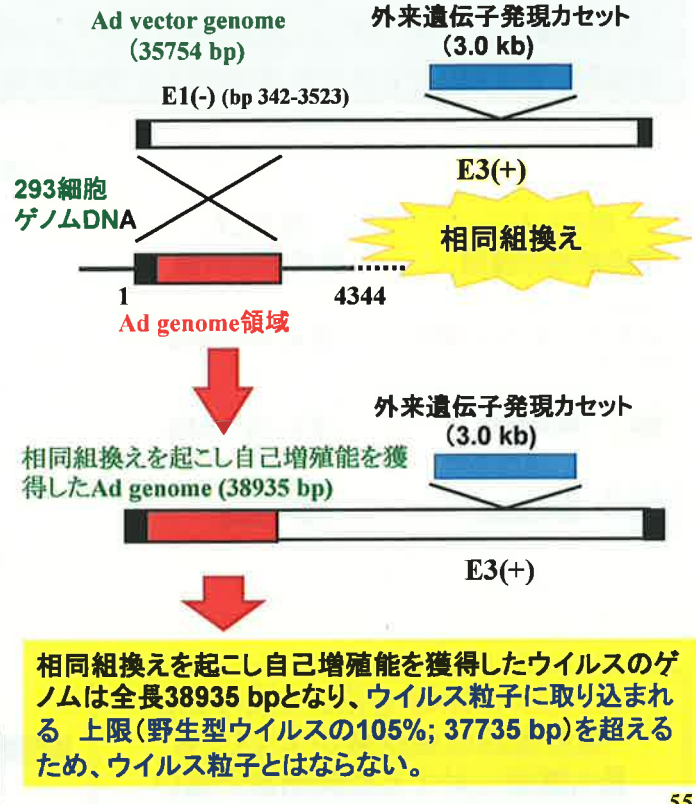
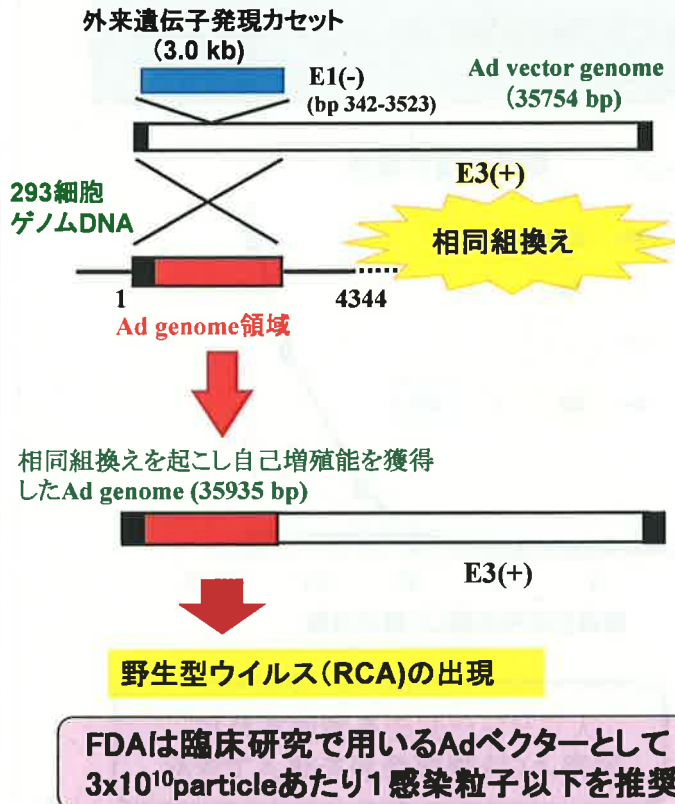
- ・肝臓特異的なmiRNAの標的配列を自殺遺伝子発現カセットに挿入することにより、高い抗腫瘍効果を維持したまま肝臓に対する毒性を顕著に抑制することに成功した。
- ・幹細胞への遺伝子導入に適したAdベクターの開発を進め、ヒトiPS細胞では分散時の細胞生存率を高めるROCK阻害剤を添加することにより遺伝子導入効率を飛躍的に向上させることを見出した。

54

Adのパッケージングリミットを利用した増殖性ウイルス(RCA)混入防止法の開発

<従来法>

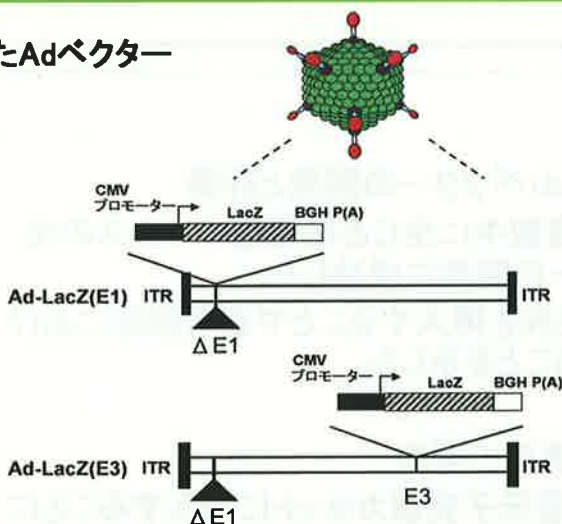
<改良法>



Adのパッケージングリミットを利用した増殖性ウイルス(RCA)混入防止法の開発

目的 Adベクター複製中に生じる増殖性ウイルスの出現を抑制できる新規Adベクター系の開発を目指した。

用いたAdベクター



Ad-LacZ(E3)を用いた場合、例えE1領域で組換えが起こっても、Adゲノムはパッケージングリミットを2.7kb超える。同様に、ルシフェラーゼ発現カセット(パッケージングリミットを1.2kb超える)、GFP発現カセット(パッケージングリミットを0.3kb超える)を挿入したAdベクターも作製。

(方法) 各Adベクターを1/20継代 → 精製 → RCA混入試験 (3x10e9 VP中に1 RCAが含まれていれば検出可能)

各継代数のAdベクターでRCA混入が認められたロット数

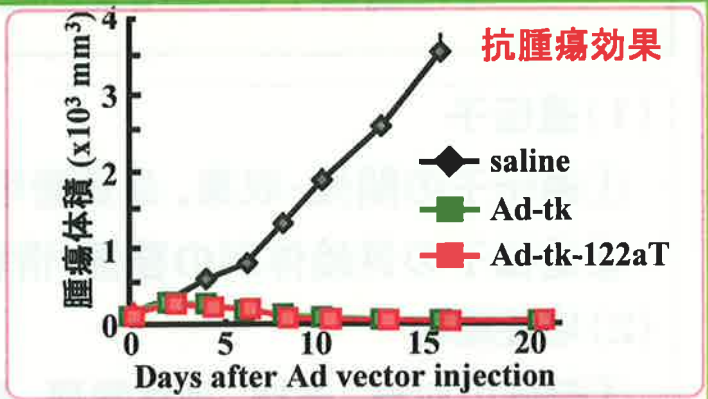
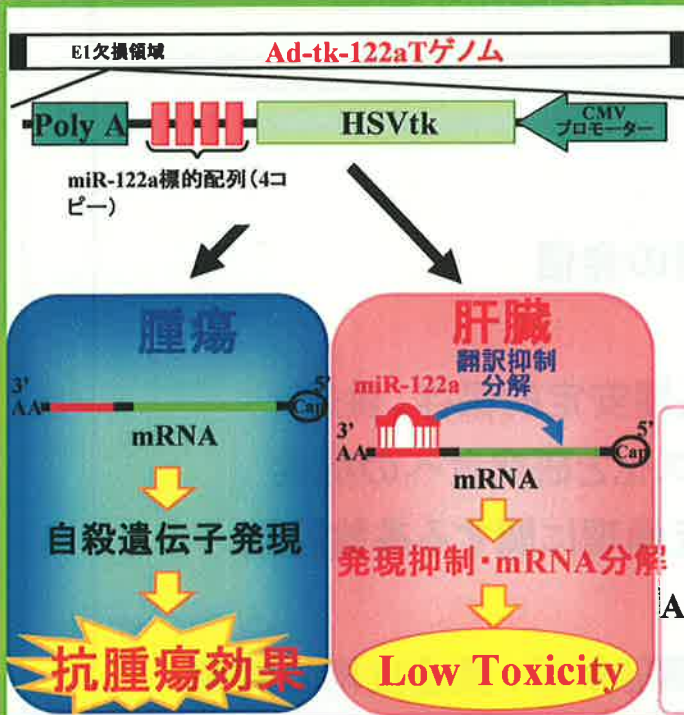
	7継代	11継代	16継代
Ad-LacZ(E1)	1/3	2/3	3/3
Ad-LacZ(E3)	0/5	0/4	0/5
Ad-L(E1)	0/3	2/3	1/3
Ad-L(E3)	0/5	0/5	0/5
Ad-GFP(E1)	3/3	1/3	3/3
Ad-GFP(E3)	0/3	1/3	3/3

Ad-LacZ(E3)、Ad-L(E3)においては、RCA出現の完全回避が認められた。 特許出願済み

結果と展望 パッケージングリミットを1.2kb以上超えるようにAdベクターを設計すれば、RCA出現の完全な回避が可能であることが判明した。本新規Adベクター系は、安全性の向上やAdベクターを製造していく上でのコストの点で、大きな貢献が期待できる。現在、基盤研・仲先生、兵庫医大、昭和大・医学部、杏林大・医学部のそれぞれで計画中の遺伝子治療臨床研究で、本新規Adベクター系を利用するというので、共同研究を進めている。

miRNA (microRNA) による遺伝子発現制御システム搭載Adベクターを用いた癌自殺遺伝子治療

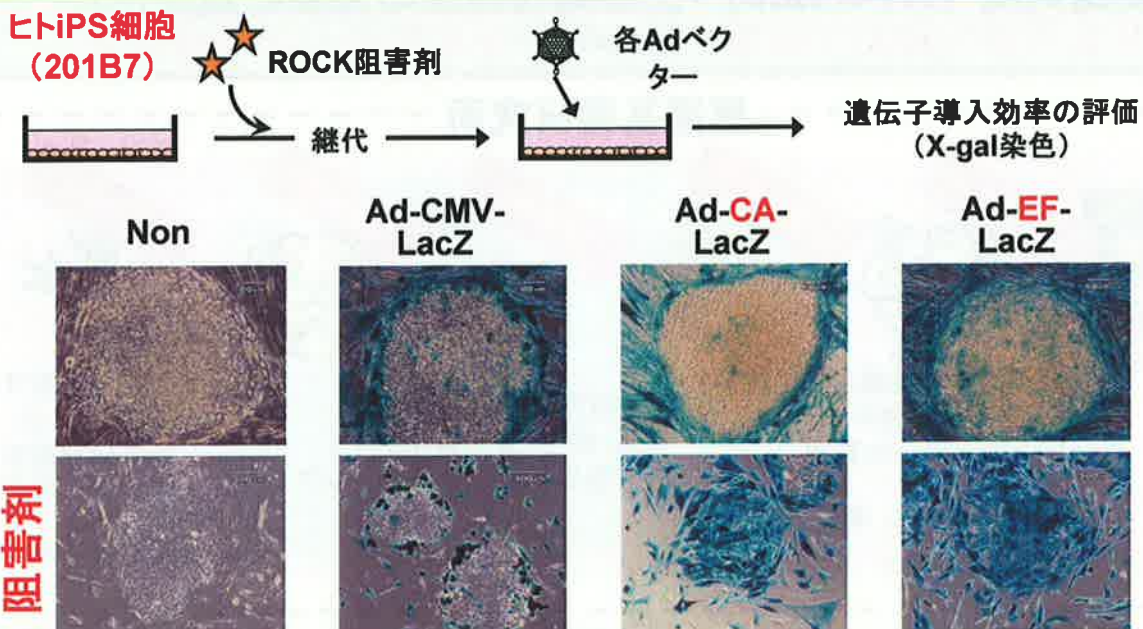
目的 miRNAによる遺伝子発現制御機構を利用して自殺遺伝子(ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ; HSVtk)を腫瘍特異的に発現させることにより、安全かつ治療効果の高い癌遺伝子治療を目指す。



結果と展望 肝臓特異的なmiRNAの標的配列をHSVtk発現カセットに挿入することで、高い抗腫瘍効果を維持したまま、肝臓に対する毒性を顕著に抑制することに成功した。本ベクターは、安全かつ治療効果の高い遺伝子治療の確立に向けて極めて有用であると期待される。 **特許出願済み** Suzuki T., et al. Mol. Ther. (2008) 57

Adベクターを用いたヒトiPS細胞 (201B7) への遺伝子導入

目的 各種Adベクターを用いて、再生医療や薬物スクリーニングへの応用が期待されている人工多能性幹 (iPS) 細胞への遺伝子導入法を確立する。



結果と展望 ROCK阻害剤を用いてヒトiPS細胞を単細胞にまで解離することにより、ヒトiPS細胞へ効率良く遺伝子導入できることが明らかとなった。今後、継代方法などの培養条件を検討し、ROCK阻害剤未使用時におけるヒトiPS細胞への遺伝子導入法の確立を目指す。

2. 生物資源研究 (1) 遺伝子、(2) 培養細胞、(4) 実験用小動物

(1) 遺伝子

- ① 遺伝子の開発・収集、品質管理
- ② 遺伝子の供給体制の整備・情報の発信

(2) 培養細胞

- ① 細胞の収集、維持、品質管理、長期安定的保存、供給
- ② 培養細胞関連情報のデータベース化と研究者への提供
- ③ ヒト由来研究資源等に関する研究倫理に関する基盤整備

(4) 実験用小動物

- ① 新たな疾患モデル動物の開発と病態解析、関連技術の開発
- ② 実験動物の系統維持、収集、保存、供給及び関連情報の発信

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

遺伝子



小動物



研究用生物資源の
収集・保全・安定供給を行う
国内有数の総合生物資源バンク

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



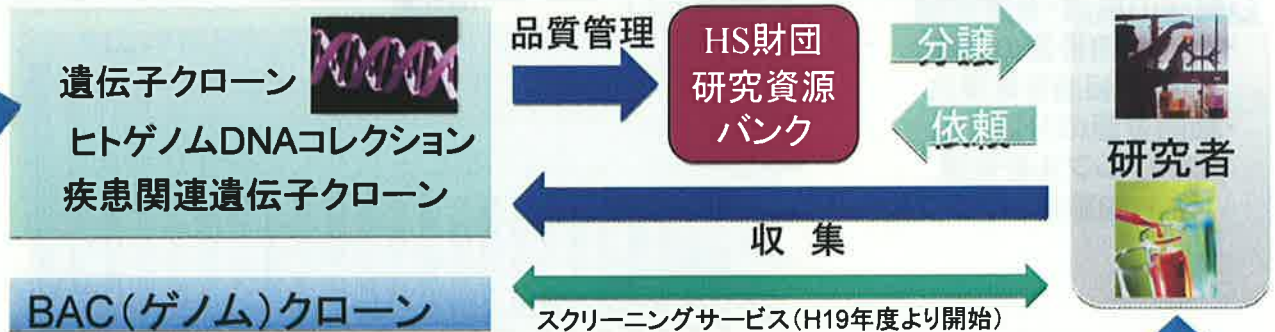
生物資源研究事業によるメディカルバイオリソースデータベース整備

疾患関連バイオリソースのネットワーク整備



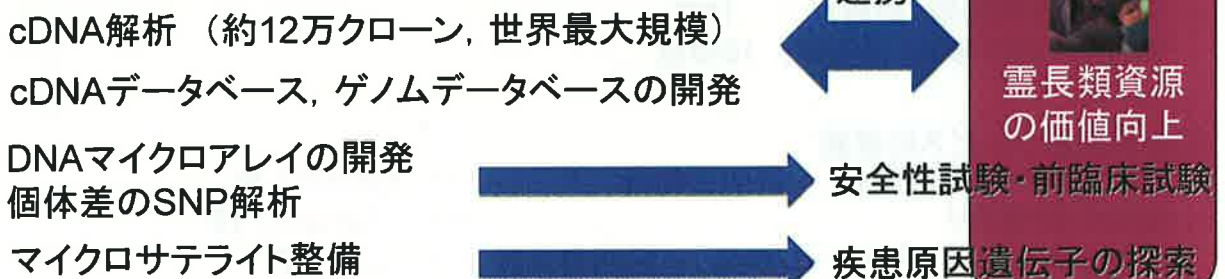
遺伝子バンク事業の概略

1. 遺伝子資源の保存, 分譲 (1987年より21年間継続, 計60,000サンプル以上供給)



2. 遺伝子資源の開発・遺伝子資源情報発信 (遺伝子研究基盤整備)

霊長類遺伝子資源(カニクイザル)の整備



ヒト疾患関連遺伝子クローンの収集

ヒト疾患関連遺伝子の収集状況

疾患の種類: 約6,000種

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man
20,130 entries

疾患関連遺伝子:

HGMD: Human Gene Mutation Database
63,396 entries

遺伝子情報 (cDNA) : 2,304 → 974 遺伝子情報入手

品質管理して499遺伝子

分譲可能

平成19年度実績

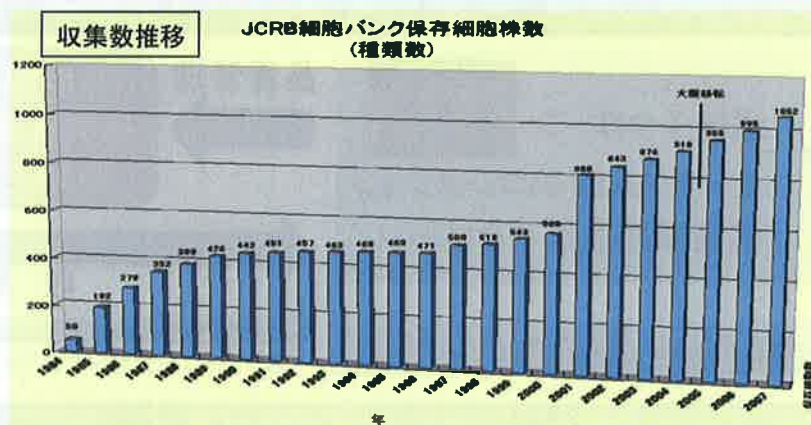
平成20年度

222 遺伝子 を収集. 遺伝子配列を確認

細胞資源の収集・供給、各種サービスの実施

○細胞の収集・分譲実績

- ・新規細胞資源の収集
50種の細胞を資源化
- ・細胞資源の分譲
5210アンプルを分譲
(含 B細胞1814アンプル)



○OHP等での情報提供

- ・アクセス数 21,090回
- ・メールマガジンの発行(年12回発行)
- ・画像データ、動画データの積極活用(19年度追加分)
動画(細胞増殖、形態) 13本
静止画(細胞形態、染色体) 1099枚

○各種受託サービスの実施

- ・マイコプラズマ受託検査 - 証明書発行 ... 19検体/15 件
- ・細胞の保護預り ... 160検体/10 件
- ・細胞クロスコンタミネーション検査 - 証明書発行 ... 9検体/3 件

細胞に関する各種検査を受託にて実施

日本における唯一の実施機関

品質に問題がある培養細胞を使用することによる研究結果への影響について懸念が指摘されている。これらの問題を解決するため、下記の検査を受託にて実施。

- ①マイコプラズマ検査
- ②クロスコンタミネーション検査
- ③ウイルス汚染検査

細胞の高品質化・標準化の実現

より適正な研究成果創出へ貢献

他機関の細胞バンク事業との比較

特徴ある資源の保有

十分な情報を付加した細胞の提供

機関名	保有資源数 (20年度末)	分譲数 (20年度末)	保有資源の特徴	収集方針
医薬基盤研究所	1,098	5,210	疾患研究に資するヒト細胞等 (高発ガン性遺伝疾患細胞等)	バックグラウンドが明らかになっている細胞を収集
理化学研究所	約3,000	約4,200	学術研究に資する網羅的な保有 (非高等動物細胞等)	先端技術を支援するための細胞を収集

65

ヒトiPS細胞研究支援体制整備の開始 (緊急課題)

研究現場のニーズへの対応＝戦略的収集

iPS細胞

2008年10月

細胞寄託

成育医療センター

梅澤 9種

体制の整備

- ①経験豊富な職員の確保と技術員採用
- ②培養室整備 : 2室整備
- ③ヒトiPS細胞の分譲準備 : 倫理委員会承認、培地調整技術習得
技術職員の技術研修開始 (培養は予想外に難しい)

研究の進展

ヒトiPS細胞の品質管理にはヒトES細胞との比較評価が必須

ヒトES細胞使用開始 : ヒトES細胞研究倫理研修会開催・受講、培養開始

- ①無血清培地の開発ならびに培養法の開発
- ②細胞バンク標準品質管理法に準拠した品質検査
マイコプラズマ、ウイルス感染既往検査、染色体検査、細胞株同定検査(STR)
- ③ヒト幹細胞品質評価 (増殖能、分化誘導能など)
形態、分化・未分化マーカー発現解析、分化誘導能評価

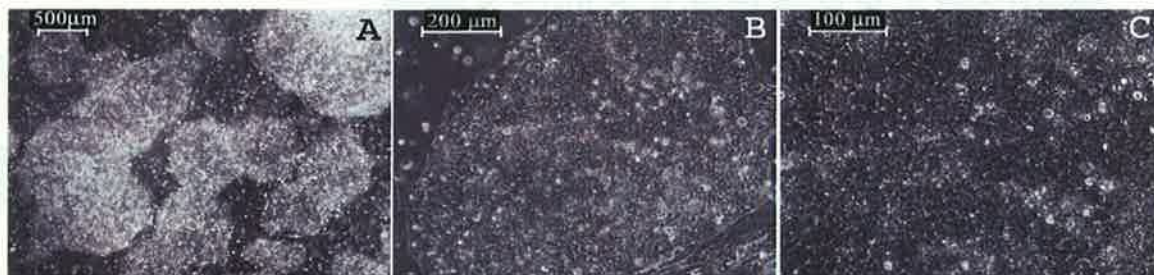
66

ES・iPS細胞・体性幹細胞：比較検討—品質評価

ヒトES細胞

京大

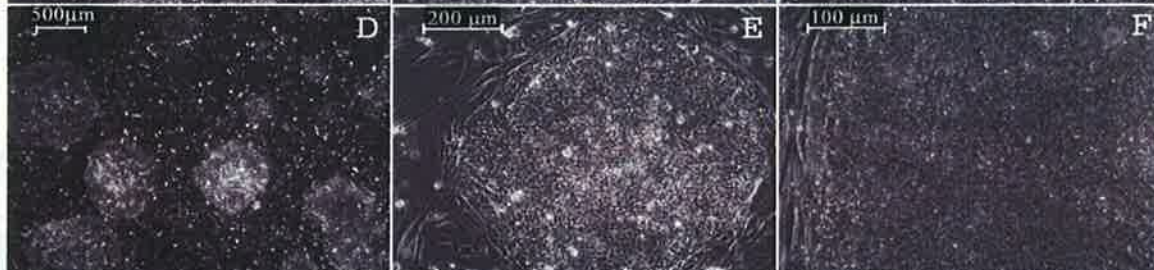
hES KhES-1



iPS細胞

京大

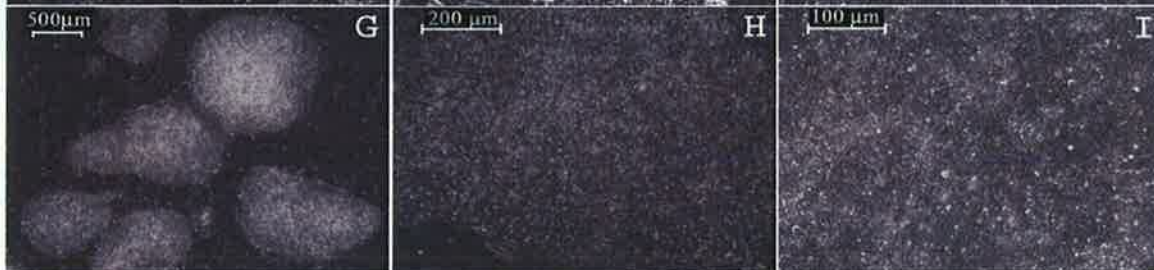
hiPS 201B7



iPS細胞

成育医療
センター

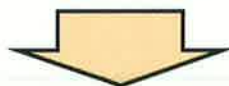
hiPS dotcom



67

ES細胞・体性幹細胞の品質評価法の開発

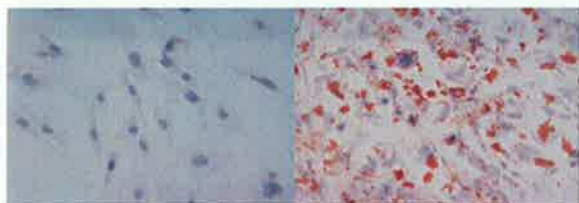
分化能(細胞機能)と細胞の安定性を経時的に解析し
培養細胞キャラクタライズ情報を付加するとともに品質向上を図る



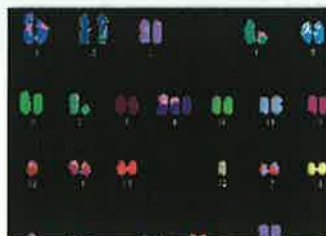
細胞の標準化情報の提供により研究の質の向上に貢献

経時的な分化能評価と安定性評価(特に染色体解析)による
品質評価法の開発とデータベース化

細胞の品質向上を目指してDB化



脂肪細胞への分化

マルチカラーFISH
による染色体解析

細胞の品質評価方法の開発

68

①分譲可能系統数

2006年11月バンク開始	19系統
2007年3月末	22系統
2008年3月末	47系統
2009年3月末	94系統

②寄託件数

寄託系統数 **22系統**
 資源化系統 **47系統**

③マウス分譲

	2006年度	2007年度	2008年度
分譲依頼件数	19	16	36
分譲実施件数	6	25	25

④実験動物サポートサービス

	2006年度	2007年度	2008年度
マウス凍結胚・精子の保護預かり	16	24*	62*
胚凍結	0	6	4
精子凍結	6	1	6
凍結胚からの生体作出	3	4	2
凍結精子からの生体作出	2	0	0
合計	27	35	74

*保護預かりの前年度からの継続分26件を含む

◎ライゾーム病モデル開発

➢難病(特定疾患)であり、多くは治療法未確立、予後不良
 新規治療薬(ケミカルシャペロン)開発用としてヒト型マウス作製

- GM1-ガングリオシドーシスモデル
 発現確認された乳児型R457Qマウス2ラインを、ノックアウトマウスとの交配によるヒト型モデルの作製開始。
- ファブリ病モデル
 蓄積基質(Gb3)の合成酵素遺伝子導入マウス(ノックアウト背景)の腎障害を確認(血中BUNの増大)し、モデルとしての有用性を示した。

(共同研究先: 国際医療福祉大、鳥取大、帯広畜産大)

◎新規プリオン病モデル開発

➢プリオン病の発生機序解明・バイオアッセイ系、治療薬開発系として期待:

プリオンの感染成立に関与すると考えられる分子の過剰発現マウスを複数ライン作製した。

(共同研究先: 国立感染症研究所)

◎生活習慣病モデル開発

生活習慣病モデル: 2系統作製→解析の結果、1系統(ATF3 Tg)が肥満研究に有用であることが分かった。

(共同研究先: 東京医科歯科大学)

◎その他

ベンチャー企業と共同研究で新規疾患モデル開発を行い、創薬研究の進展が得られた。

所内共同研究(研究支援): 3件のKOマウス作製開始



腎疾患モデルマウスの解析、改良

ICGNマウス(ICR-derived glomerulonephritis mouse)

▶基盤研オリジナルの**自然発症疾患モデルマウス**

▶貴重な原発性ネフローゼモデル(蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症、浮腫などを呈し、腎不全へ)

▶基盤研バンクからの分譲No.1系統、企業を含む多くの研究者に利用されている。

▶しかし、繁殖困難、個体差が大きい。

<ネフローゼマウス解析・改良>

ネフローゼマウス(ICGNマウス)の原因遺伝子の一つ

Tensin2 (8bp deletion→直後にstop codon)



コンジェニック系統を作製(C57BL/6およびDBA/2)

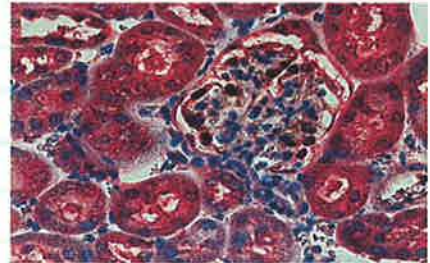
↓(現在、7世代)

20週齢になってもネフローゼを発症しない



複数の遺伝子が関与していることがわかった

今後、他の変異遺伝子を探索
ICGNマウスの改良を目指す



正常腎、tensin2

2. 生物資源研究 (3) 薬用植物

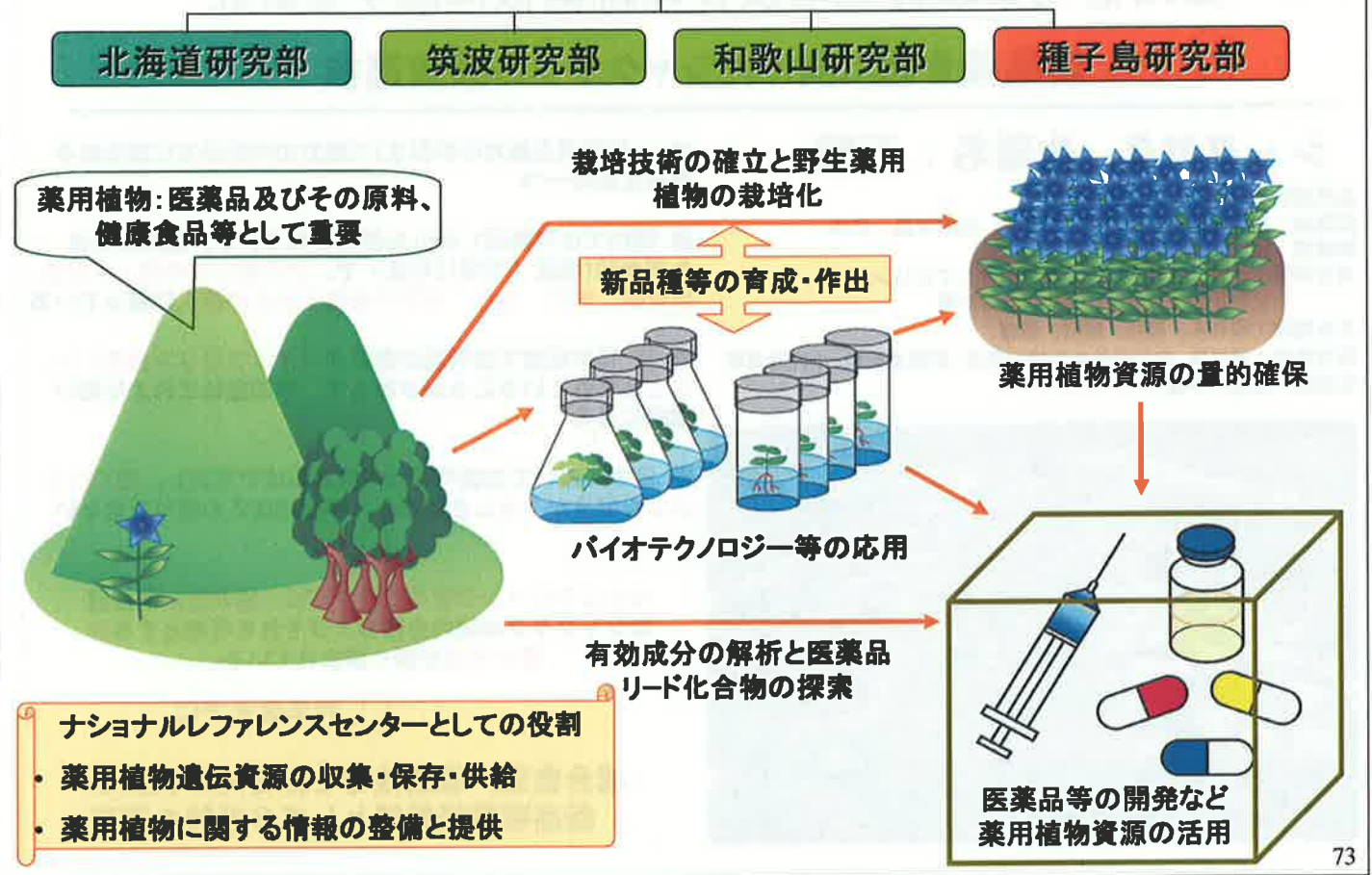
(3) 薬用植物

①薬用植物等の収集、保存、情報整備及び行政的要請への対応

- ・ 約4000系統の植物を栽培・維持し、栽培植物から610点の種子を採取するとともに、野生植物の種子470点を採取・調製した。
- ・ 種子交換により、シシウド属9種31点、サイシン属3種15点、アストラガルス属21種34点、センナ属6種8点等を含む 203点を収集・保存した。
- ・ 種子交換以外での植物の収集を行い、植物体として153点、種子として98点の植物を導入した。
- ・ ソロモン諸島の有用植物資源調査に伴う植物の収集を行い、植物体として36点、種子として13点の植物を導入した。

②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

- ・ 新品種登録に向けたシャクヤクの系統選抜を実施し、登録品種を決定した。
- ・ ケシ属植物の分子生物学的手法による判別法の開発を行った。



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1080点(野生種子：470点，栽培植物種子：610点)の種子を採取・調製した

北海道研究部	304点
筑波研究部	320点
和歌山研究部	169点
種子島研究部	287点

●種子交換による薬用植物種子の収集

シシウド属9種31点，サイシン属3種15点，アストラガルス属21種34点，センナ属6種8点，乱用が懸念される植物28点等を含む203点を収集した

●種子交換以外での植物の収集

植物体として153点，種子として98点の植物を導入した

●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36点，種子として13点の植物を導入した

薬用植物資源の栽培及び系統選抜に関する研究

新品種登録に向けたシャクヤクの系統選抜

シャクヤク 生薬名：芍薬

基原植物： *Paeonia lactiflora* Pallas

原産地：中国北部、モンゴル、ロシア、朝鮮半島、日本

使用部：根

成分特性：ペオニフロリン、オキシペオニフロリン、
アルビフロリン、ガロタンニン等

主な用途：収れん、緩和、鎮痙、鎮痛、

漢方処方：葛根湯、桂枝茯苓丸当帰芍薬散、防風通聖散、小青竜湯等

生産地：日本、中国



● 一般用漢方処方の手引き210処方の内65処方に使われる重要生薬の一つ

● 国内では年間約1,000tも使用されているが、国内生産はわずか50t程度（平成17年度）で、その殆どを中国（主産地は安徽、四川、浙江、河南の各省）からの輸入に頼っている

● JP 15の規定では芍薬の品質がペオニフロリン含量2.0%以上とされているにもかかわらず、中国産はこれより低い傾向にある

● 日本において生薬芍薬は内部が粉状で充実し、白く仕上がった製品が上品とされるが、中国産はこの限りではない



ペオニフロリン含量や収量が高く、根が白い高品質なシャクヤクの国内生産およびそれを可能とする品種の育成が強く望まれている。



昨年度までに

成分含量、収量性等を総合的に判断し、新品種登録候補として8系統を選抜

登録品種を「518」に決定！



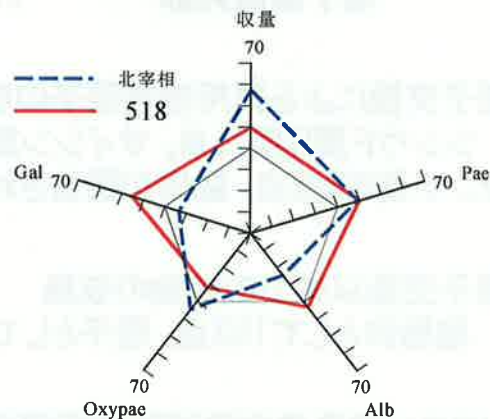
花の色が鮮赤紫



根の断面色が白い



ほとんど開花しないので摘蕾作業が楽



収量・成分は万能型

各系統の収量・成分含有率の偏差値：黒の実線は偏差値50（平均）を示している

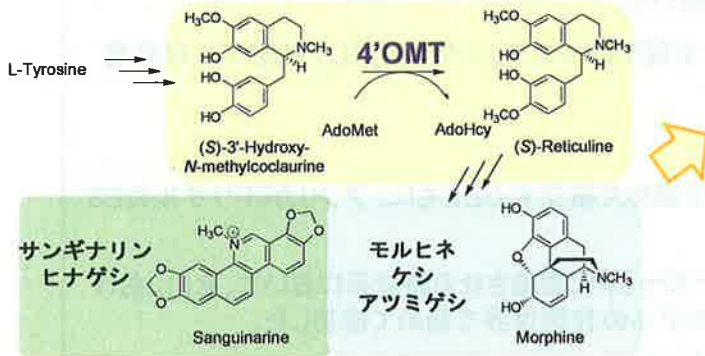
ケシ属植物の分子生物学的手法による判別法の開発

違法ケシの意図的、非意図的拡散

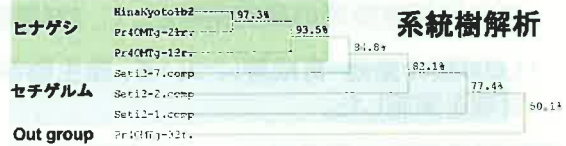


よく似ており、幼植物期での判別は困難

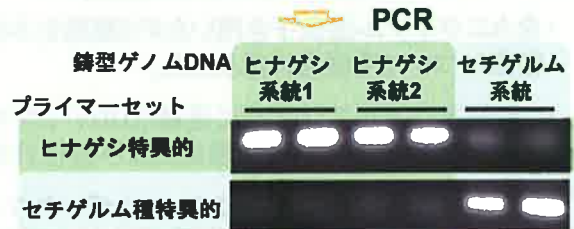
二次代謝経路生成遺伝子をターゲットとした分子系統解析による判別



4'OMT:アルカロイド生成鍵酵素のひとつ
クローニング&塩基配列解析



特異的プライマー設計



4'OMT遺伝子特異的PCRで判別可能!!

薬用植物遺伝子資源: 植物資源+遺伝子情報 → 生薬原料植物の遺伝子レベルでの鑑別が可能, 有用成分高含有薬用植物の分子育種への応用

ケシ属植物の分子生物学的手法による判別法の開発

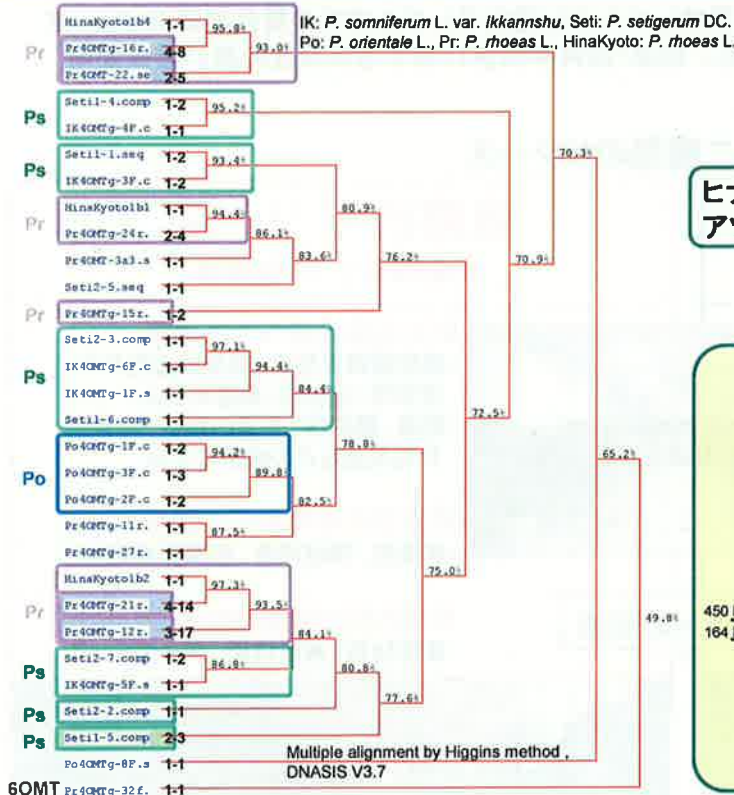


Fig. Phylogenetic tree of 4'OMTg genes from *Papaver* spp. 系統名の後の数字は、出現株数-出現クローン数、を表す。例)4-14: 4株(個体)から計14クローン出現

植物種特異的配列(部分)抽出

植物種特異的プライマー設計

PCR

ヒナゲシ特異的プライマー × ヒナゲシ アツミゲシ特異的プライマー

増幅産物の有無で植物種判別

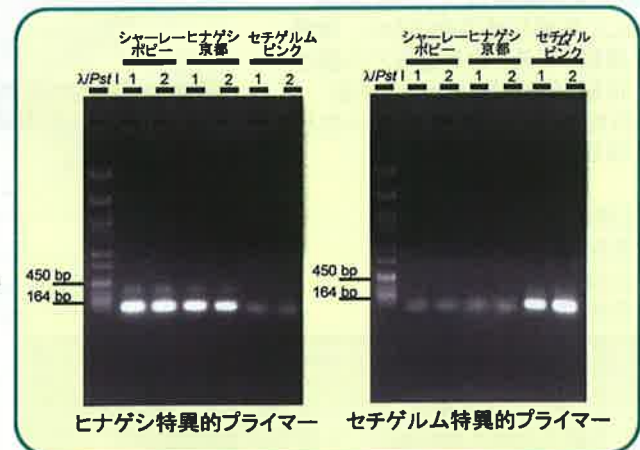


Fig. Result of PCR with plant specific primers

2. 生物資源研究 (5) 霊長類

(5) 霊長類

① 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

- ・交配後にホルモン検査を実施することにより、従来の2倍の交配を可能とし、550頭の繁殖母群を維持しつつ、194頭の新生ザルを生産した。
- ・共同利用施設等の研究用等として、235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実施し、供給ザルの品質管理を実施した。

② 医科学研究用霊長類リソースの開発・整備

- ・全カニクイザル遺伝子を用いたiPS細胞を本邦で初めて樹立するとともに、アフリカミドリザルのES細胞についても樹立に成功した。
- ・C型肝炎ウイルス(HCV)に近縁なGBV-Bをマーモセットに感染させる感染系において、ヒトにおけるHCV感染と同様の慢性感染および慢性肝炎モデルの作製世界で初めて成功した。
- ・マーモセット及びタマリンについて、デングウイルス接種を行い、既存の霊長類モデルに比べ高いウイルス増殖を示すことを世界で初めて明らかにした。

霊長類医科学研究センターのミッション

わが国唯一の医学実験用霊長類センターとして個体レベルから遺伝子レベルまでの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し、創薬・医科学研究に資する汎用性の高い霊長類研究資源の高度化を図る

対象とする二種類のリソース

基盤的リソース 汎用性、多目的、高品質

多目的/高品質サルの供給

- ・人に危険な感染症のない、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
- ・品質管理技術
- ・個体情報データベース



動物福祉への配慮

戦略的リソース 使途限定、付加価値

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
- ・肥満、糖尿病、子宮内膜症、心疾患、骨粗鬆症などの疾患モデル

実験誘発疾患モデル開発

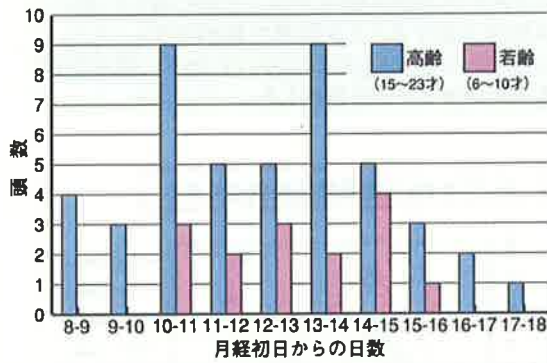
- ・感染症、神経疾患、循環器疾患など

基盤技術と情報の提供

- ・検査技術、解析技術、データベース

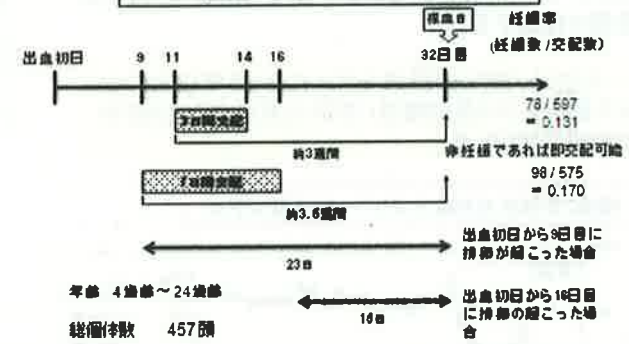


血清中E2濃度の測定による排卵日の推定



注) 二日間でE2濃度の急激な減少が見られ排卵したものと推定した

カニクイザルでの交配実験



雌の受胎能力の判定: 6歳齢以上で交配6回で受胎しないものは繁殖群より排除

各年度別のカニクイザル生産頭数および供給頭数

区分	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	
生産頭数	227	198	186	247	189	194	
供給頭数	正常ザル (ワクチン検定)	185 (0)	143 (0)	100 (15)	102 (15)	206 (66)	209 (0)
	特殊ザル	33	24	38	22	58	26
	計	218	167	138	124	264	235

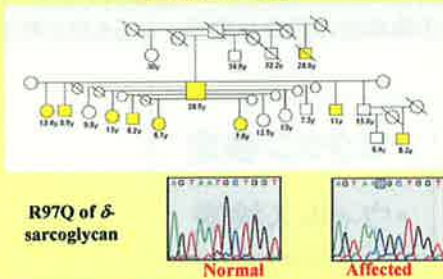
カニクイザル拡張型心筋症モデルの樹立

- カニクイザルコロニーよりヒト病態を忠実に反映する拡張型心筋症を抽出
- 世界に例のない難治性疾患モデルとして病態解明、新規治療診断法の開発に応用可能
- モデルとしてのみならず、ヒトでは得難い疾患由来材料の入手・提供が可能



結果

家系性の解析



テネインCの発現



免疫染色により、線維化巣の端をさらに進展していくテネインCの沈着が認められた

- さらなる家系の充実を図った。
- ヒトで報告されている遺伝子異常の解析を行い、一部にSNPsを確認した。
- 新たな診断法として細胞外マトリックス蛋白質であるテネインCの発現を確認。

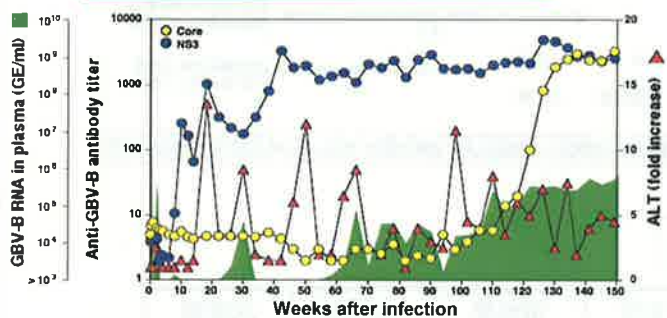
新興再興感染症の霊長類モデル開発研究

(目的) ワクチンや治療薬が未整備な新興再興感染症対策の一環として、実用的な動物モデルを開発し基礎・応用研究の基盤整備を推進する。

1. マーモセット/GBV-B感染モデルにより3年以上のウイルス血症を伴う長期慢性C型肝炎を呈することを世界で初めて見出した。

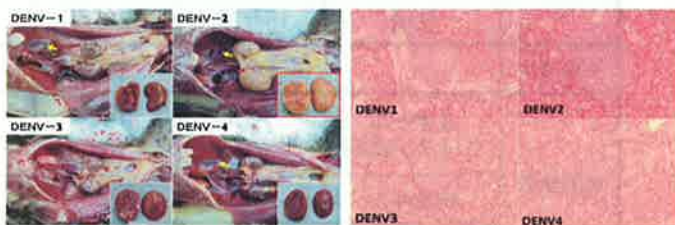
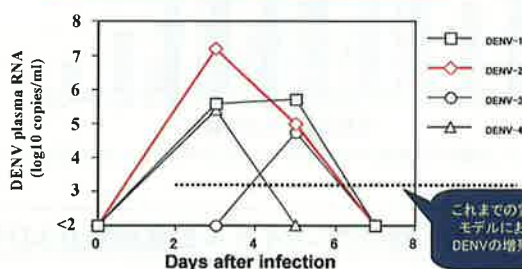
2. マーモセット・タマリンへのデングウイルス (DENV) 接種によりこれまでの霊長類モデルと比較し遥かに高いウイルス増殖を呈することを世界で初めて明らかにした。さらにDENV2型接種サルにおいて効率に血尿を伴う腎疾患を発症することを見出した。

慢性C型肝炎発症サロゲート霊長類モデル



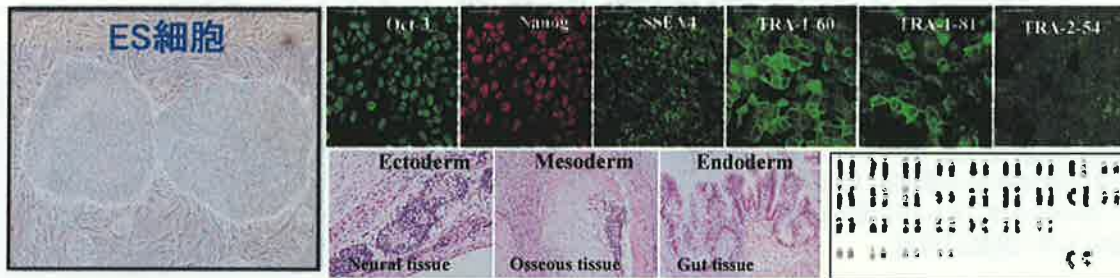
	p13				NS4A			
	C	E1	E2	N92	N83	N94B	N95A	N95B
1 year p.i.				T735A N703D	T1325I		R1845K F2135S I2246V G2268E	R2342K C2587S
2 year p.i.		I395V F281L	S568T T735A S982L R801R	T735A N703D S731L	G1300R/G T1325I		R1845K S2087N F2135S F2196L I2246V G2268E	L2332M R2342K E2346G C2587S I2633V

デングウイルス霊長類感染発症モデル



Akari H, et al., Microbiol. Immunol. 53,2009.

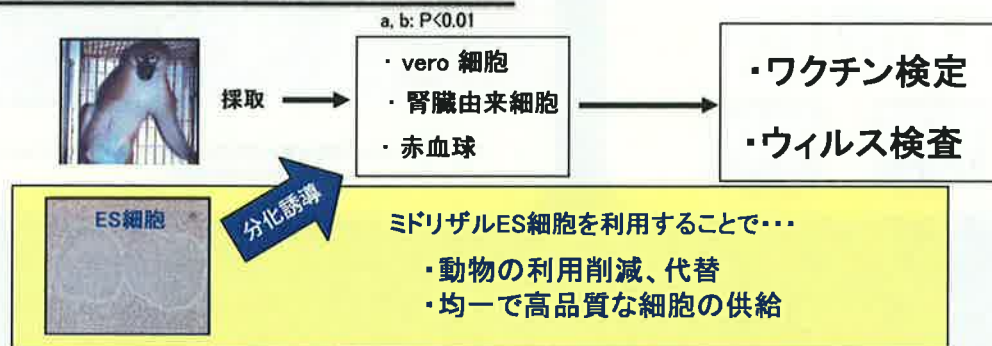
アフリカミドリザルES細胞の樹立とその応用



単一細胞による継代方法とbFGF添加の効果

	継代回数	細胞播種数	コロニー形成数(%)	未分化コロニー形成数(%)
bFGF添加区	52	52000	10517 ^a (20.2)	7982 ^a (15.4)
bFGF無添加区	45	45000	4846 ^b (10.8)	4000 ^b (8.9)

・小塊での継代が常法であるヒト・カニクイザルES細胞と異なり、単一細胞での継代が可能であった。
 ・bFGF添加の効果が見られた。
 ・単一細胞による継代が他のES細胞よりも効果的であることから、分化誘導による大量の体細胞の回収が容易になるものと考えられる。

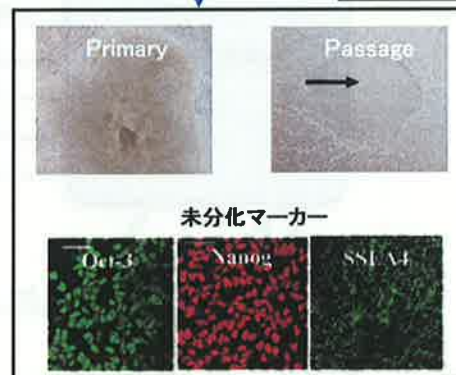
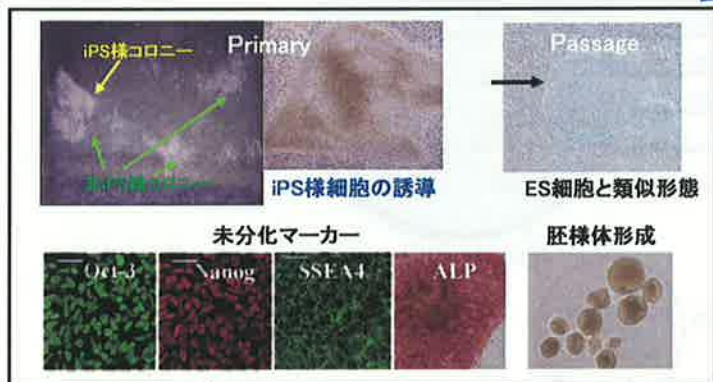
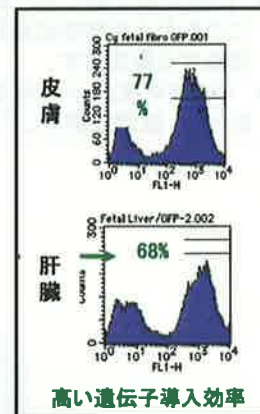
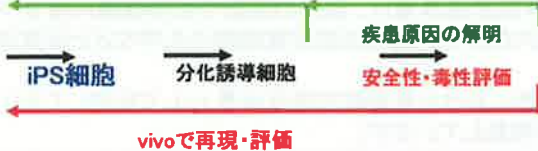


Shimozawa N. et al., 投稿中

カニクイザルiPS細胞の樹立に関する検討

再生医療・遺伝子治療

ヒトではできない



Shimozawa N. et al., 投稿中 85

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(個別的事項) 2

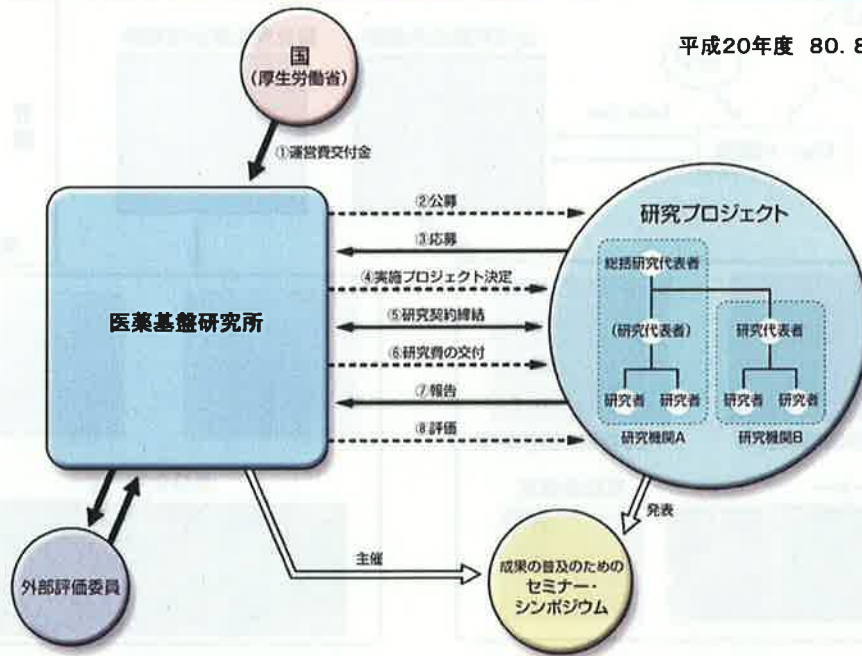
研究開発振興業務

1. 国民の治療上の要請に即した研究開発の振興
2. 知的財産の創出及び製品化の促進
3. 利用しやすい資金の提供
4. 承継業務の適正な実施

基礎研究推進事業

- ◆ 保健医療分野における基礎研究推進事業は、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品や医療機器の開発につながる可能性の高い基礎的な研究を国立試験研究機関や大学などと研究契約を締結して実施し、その成果を広く普及する事業です。
- ◆ 平成8年度から「保健医療分野における基礎研究推進事業」として実施しており、当研究所が募集分野を定め、公募を行い、課題採択をして研究を実施しています。

平成20年度 80.8億円（94プロジェクト）



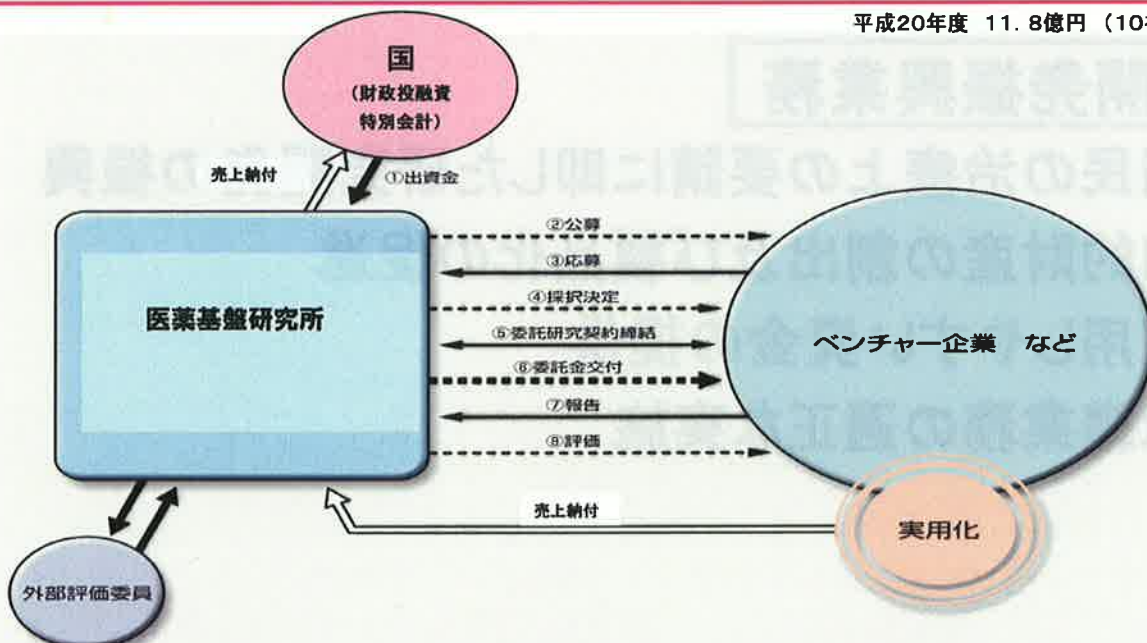
87

実用化研究支援事業

この業務は、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器の実用化段階における研究を支援するために設けられたものです。優れた研究テーマを応募したベンチャー企業などに必要な研究資金をパイ・ドール委託方式で提供します。研究テーマの評価では、技術面だけでなく事業化の可能性についても重視すると同時に、成果による収益を本業務の寄与度に応じて納付して頂く仕組みになっています。

なお、委託費が費用計上され出資金は収益計上されないため、研究開発期間中は委託費相当額が欠損金として計上されることとなります。

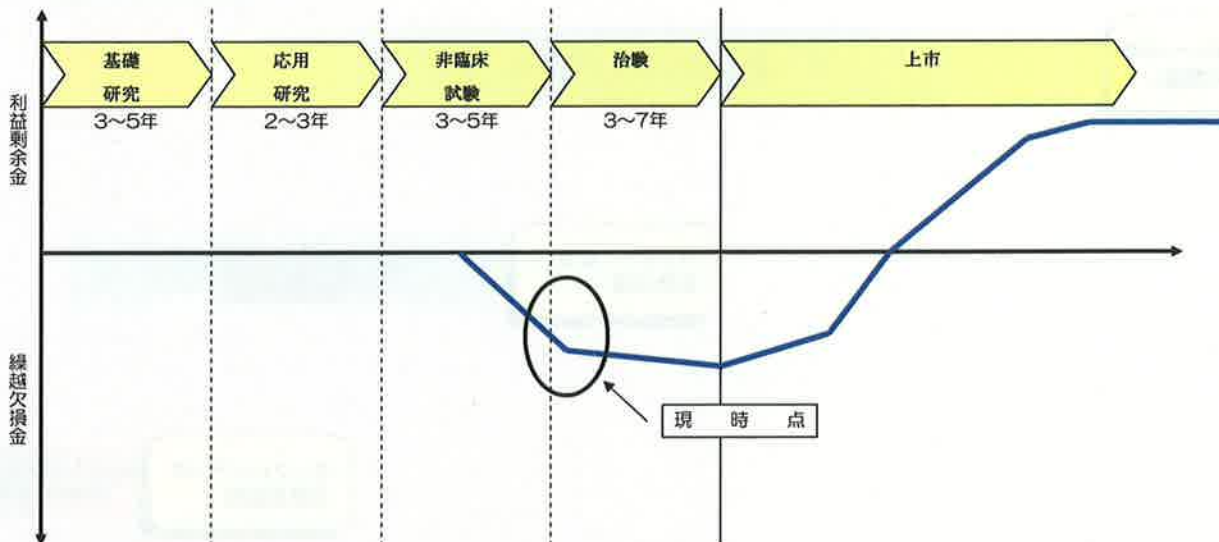
平成20年度 11.8億円（10社）



88

実用化研究支援事業における繰越欠損金の発生について

実用化研究支援事業は、旧出資事業を見直し平成16年度から開始された。実用化段階の研究を支援することにより、研究開発成功確率の向上と資金回収までの期間の短縮を目指しているが、研究成果の実用化による製品販売収入等が得られるまでは、委託費相当額が欠損金として計上される。(20年度末5,371百万円)

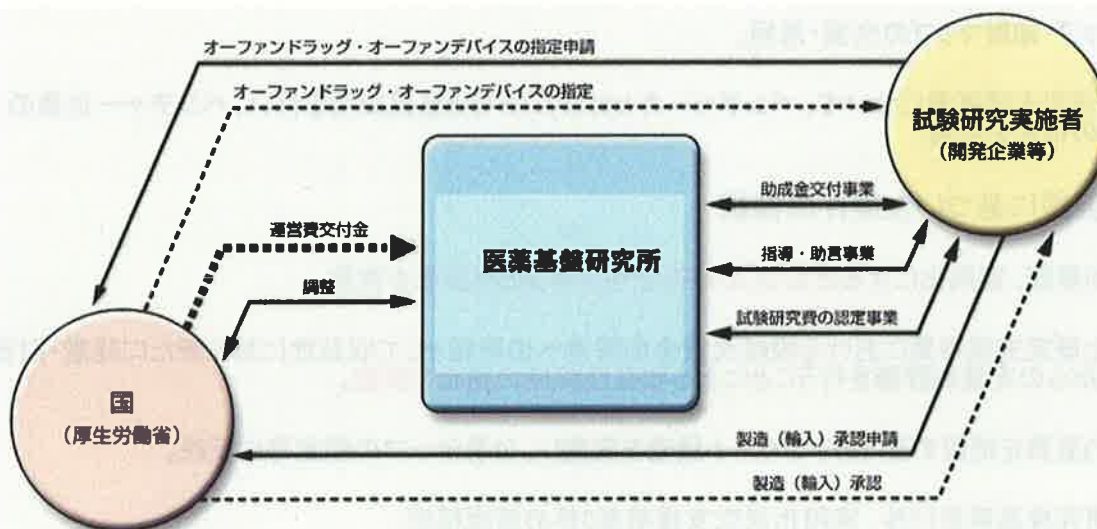


21年度からは独法整理合理化計画の指摘も踏まえ新規募集を休止することとした。

希少疾病用医薬品等開発振興事業

再生不良性貧血やエイズなどの希少疾病は、医療上の必要性は高いにもかかわらず、患者数が少ないために、疾病のメカニズムや治療に用いる医薬品・医療機器の研究が十分に進んでいないのが現状です。
当研究所では、厚生労働大臣により指定された希少疾病用医薬品や医療機器（オーファンドラッグ・オーファンデバイス）の研究開発を促進するため、助成金交付事業、指導・助言事業、および認定事業を実施しています。

平成20年度 6.8億円（10社12品目）



各事業の趣旨・目的

基礎 イノベーションパスウェイ 製品化



大学等のシーズの
民間への橋渡し

基礎研究推進事業

ベンチャー企業の
研究支援

実用化研究
支援事業

オーファンドラッグ
の開発振興

希少疾病用医薬品等
開発振興事業

1. 国民の治療上の要請に即した研究開発の振興[適切な案件の採択]

①有望案件の発掘

- 技術マップ・知財マップの充実・活用。
- 実用化研究支援事業について、ベンチャーキャピタリスト等と意見交換を行い、ベンチャー企業の動向等の情報を収集。

②社会的要請に基づいた案件の採択

- 社会的要請、実用化による**社会還元の可能性を考慮した評価**を実施。
- 実用化研究支援事業における繰越欠損金の解消への取組として収益性に加え新たに経営・財務の観点からの定量的評価を行うことによる**収益性評価の強化**を実施。
- 社会的要請を把握するためアンケート調査を実施し、公募テーマの設定等に反映。
- 基礎研究推進事業17件、実用化研究支援事業3件の新規採択。

2. 知的財産の創出及び製品化の促進

①プログラムオフィサー制度の実施

- プログラムオフィサー制度の充実による**事業の実施体制の充実**。
- 研究中間年に当たる研究プロジェクトに対し、研究経験を有する専門家による実地調査等による研究進捗管理の実施。
- 基礎研究推進事業について、進捗状況等報告会により、各年度の研究プロジェクトについても、**より綿密な研究進捗管理を実施**。
- 実用化研究支援事業においても、既採択案件に対する進捗状況等報告会を新たに開催し、研究プロジェクトへの適切な指導・助言を実施。
- 基礎研究推進事業について、**指導・助言機能の強化**を図り、委託契約条件の付与(2課題)、打切り(1課題)等を実施。

②政策目的の実現に適した評価手法の確立

- 「保健医療への貢献度」等の既存の評価項目に加え、新規項目として「実用化可能性」を追加し、**これらの定量的指標を用いた評価を実施**。
- 申請書類等による評価に加え、面接審査・実地調査を実施。

93

③外部評価者の活用等による実効性のある評価の実施

- 基礎研究推進事業について、社会ニーズアンケートの結果、基礎的研究評価委員会の意見を踏まえ、公募すべきテーマを設定。
- 審査体制の強化のため、**幅広い専門領域において、専門委員を増員・拡充**(基礎研究推進事業:96名、実用化研究支援事業:92名)
- 拡充した専門委員による一次評価と外部有識者の委員会による二段階評価を実施**。
- 基礎研究推進事業について、基礎的研究評価委員会により、中間評価(23課題)、年次評価(39課題)、終了時評価(6課題)を実施。
- 実用化研究支援事業について、実用化研究評価委員会により、年次評価(8課題)、終了時評価(2課題)を実施。

④バイ・ドール方式による研究成果の活用

- バイ・ドール条項を適用した研究契約の締結。
(基礎研究推進事業:220機関(94課題)、実用化研究支援事業:10社(11課題))
- 実用化の可能性を重視した課題の採択を実施**。
- 基礎研究推進事業について、103件の特許出願(プロジェクト1件あたり1.108件)及び480件の論文発表(プロジェクト1件あたり5.161件)

94

⑤研究成果等の公表

- 基礎研究推進事業について、平成20年12月に成果発表会(シンポジウム)を開催。
- 新規採択課題(基礎研究推進事業:17課題、実用化研究支援事業:3課題)等の研究概要をホームページに掲載。
- 基礎研究推進事業においては、以下について**報道発表を実施**
 - ・ウイルスを用いずに人工多能性幹細胞(iPS細胞)樹立に成功(平成20年10月7日)
 - ・国際がんゲノムコンソーシアムが、8種類のがんゲノムプロジェクトを開始
 - 理研、国立がんセンター、医薬基盤研究所など8カ国11機関が解析に着手-(平成20年11月19日)

95

平成20年度基礎研究推進事業採択プロジェクト

分野(1)

核酸医薬品、抗体医薬品等の画期的な新世代型医薬品の開発を目指す研究

3 課題

分野(2)

これまでに治療等の手段がないか、又は既存の治療薬等が十分に開発されていない領域において新規の作用機序やコンセプトに基づく画期的な医薬品又は医療機器の開発を目指す研究

8 課題

分野(3)

がんにおけるゲノム変化の網羅的把握(がん関連ゲノム異常アトラス作成)のための国際共同研究

1 課題

分野(4)

独創的な発想に基づく創薬プロセスに関して、若手研究者(*37歳以下)が単独で行う研究

- * 平成19年4月1日現在で満37歳以下の者(昭和45年4月2日以降に生まれた者)
- * 産前・産後休業及び育児休業を取った者は、その日数を応募資格の制限日に加算することができる。

5 課題

96

平成21年度基礎研究推進事業採択プロジェクト

分野（1）

エピゲノム異常等に関連した新たな治療標的に対する革新的医薬品の開発に関する研究。

2 課題

分野（2）

これまでに治療等の手段がないか、又は既存の治療薬等が十分に開発されていない領域において新規の作用機序やコンセプトに基づく画期的な医薬品又は医療機器の開発を目指す研究。

10課題

分野（3）

独創的な発想に基づく創薬プロセスに関して、若手研究者（* 37歳以下）が単独で行う研究

- * 平成19年4月1日現在で満37歳以下の者（昭和45年4月2日以降に生まれた者）
- * 産前・産後休業及び育児休業を取った者は、その日数を応募資格の制限日に加算することができる。

5 課題

97

平成20年度の新規採択プロジェクト①

分野（1）：「核酸医薬品、抗体医薬品等の画期的な新世代型医薬品の開発を目指す研究」

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
二重特異的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	熊谷 泉 (東北大学大学院)
新たながん克服医療の構築ーマイクロRNA変動に起因するがんの病態把握と革新的な診断法・予防法及び核酸医薬の開発ー	中釜 斉 (国立がんセンター研究所)
新規siRNAテクノロジーを用いたC型肝炎の画期的治療法の開発	横田 隆徳 (東京医科歯科大学大学院)

98

平成20年度の新規採択プロジェクト②

分野（2）：「これまでに治療等の手段がないか、又は既存の治療薬等が十分に開発されていない領域において新規の作用機序やコンセプトに基づく画期的な医薬品又は医療機器の開発を目指す研究」

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
小胞体ストレス-ASK1経路を標的とした筋萎縮性側索硬化症治療薬の基盤開発	一條 秀憲 (東京大学大学院)
熱帯・亜熱帯原虫疾患アフリカおよびアメリカ・トリパノソーマ治療薬の開発	井原 正隆 (星薬科大学医薬品化学研究所)
放射線増感剤SQA Gの悪性腫瘍治療効果に関する研究開発	坂口 謙吾 (東京理科大学理工学部)
オートファジー細胞死の制御を基盤とした癌分子標的治療薬の開発	清水 重臣 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
胆汁酸、グルタチオンの胆汁排泄に関わるトランスポーターの細胞膜上発現制御に基づく難治性の肝・胆道系疾患改善薬の開発	杉山 雄一 (東京大学大学院)
組織培養を用いた新型インフルエンザワクチン等の開発	田代 真人 (国立感染症研究所)
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	中川 晋作 (大阪大学大学院)
角膜内皮疾患に対する多能性幹細胞を用いた新規の再生治療法の開発	西田 幸二 (東北大学大学院)

99

平成20年度の新規採択プロジェクト③

(3) 分野 「がんにおけるゲノム変化の網羅的把握（がん関連ゲノム異常アトラス作成）のための国際共同研究」

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
国際共同研究に基づく包括的ながん関連ゲノム異常アトラス作成と、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（日本人がんゲノムプロジェクト）	柴田 龍弘 (国立がんセンター研究所)

100

平成20年度の新規採択プロジェクト④

分野（４）：独創的な発想に基づく医薬品・医療機器開発プロセスに関して、若手研究者（37歳以下）が単独で行う研究

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
急性骨髄性白血病幹細胞の分子標的医薬の創出による白血病再発の克服	石川 文彦 (理化学研究所)
成長する心臓外科デバイス：無細胞化組織実用化のための滅菌技術の確立	岩崎 清隆 (早稲田大学高等研究所)
エピジェネティック情報の変換認識ポケットを標的とする構造基盤阻害剤開発	梅原 崇史 (理化学研究所)
機能性精神疾患の病態解明・治療法の開発を指向した分子イメージングのトランスレーショナルリサーチ	清野 泰 (福井大学高エネルギー医学研究センター)
脂質メッセンジャーの革新的可視化計測を実現する分子プローブの創製と展開	佐藤 守俊 (東京大学)

101

平成21年度新規採択研究プロジェクト①

分野（１）：エピゲノム異常等に関連した新たな治療標的に対する革新的医薬品の開発に関する研究

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
脳機能改善を目的としたエピゲノム解析による創薬基盤	塩田 邦郎 (東京大学)
ユビキチンリガーゼCHIPプロモーターのエピゲノム情報操作による革新的乳癌治療法の開発	柳澤 純 (筑波大学)

102

平成21年度新規採択研究プロジェクト②

分野（２）：これまでに治療等の手段がないか、又は既存の治療薬等が十分に開発されていない領域において新規の作用機序やコンセプトに基づく画期的な医薬品又は医療機器の開発を目指す研究

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
生理活性脂質リゾホスファチジン酸産生酵素オートタキシンをターゲットとした新規特発性間質性肺炎治療薬と病態マーカーの開発	青木 淳賢 (東北大学)
性ホルモン応答遺伝子を標的とした内分泌療法抵抗性の難治性がんに対する革新的創薬	井上 聡 (東京大学)
高機能性アンチセンス分子の局所徐放化による難治性高コレステロール血症治療法の開発	小比賀 聡 (大阪大学)
半生インフルエンザウイルスを基盤とする新規多価ワクチンの開発	河岡 義裕 (東京大学)
高機能複合型新規リソソーム病治療薬の開発	櫻庭 均 (明治薬科大学)
高演色・高彩度白色LED上部消化管電子内視鏡の開発	田口 常正 (山口大学)
PCA-1を分子標的とする前立腺癌と膵臓癌の創薬基盤の構築	辻川 和文 (大阪大学)
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	藤田 直也 ((財) 癌研究会)
難治性家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）に対する脂肪組織由来新規幹細胞を用いた細胞治療法の開発と臨床応用	松山 晃文 ((財) 先端医療振興財団)
新規抗マalaria薬の開発に関する研究	綿矢 有佑 (岡山大学)

103

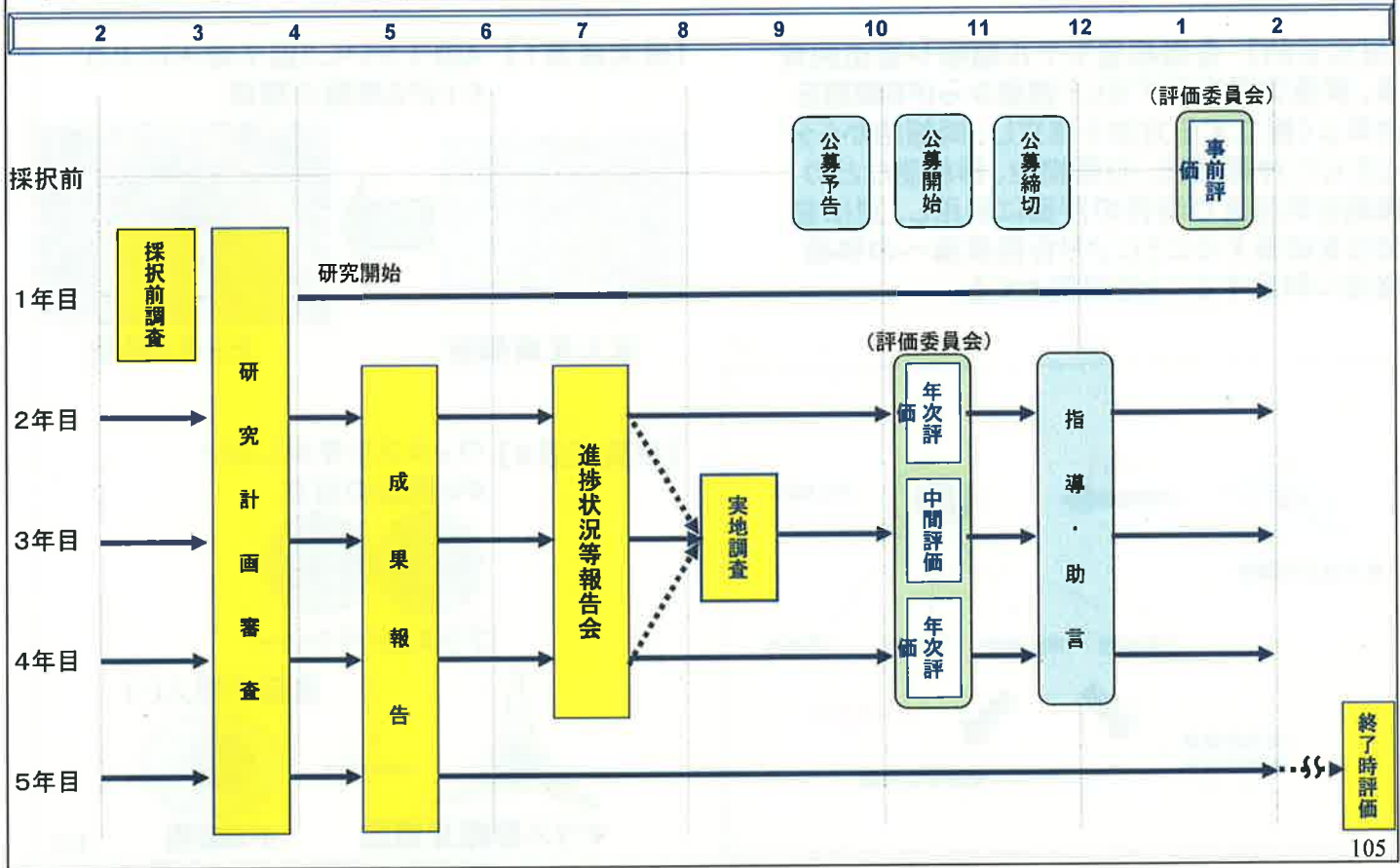
平成21年度の新規採択研究プロジェクト③

分野（３）：独創的な発想に基づく創薬プロセスに関して、若手研究者（３７歳以下）が単独で行う研究

研究プロジェクト名	総括研究代表者名 所属機関
ダンベル型RNAを用いる新規RNA医薬品化技術の開発	阿部 洋 (理化学研究所)
超弾性合金を利用した新しい巻き爪矯正デバイスの開発	大森 俊洋 (東北大学)
三重鎖形成型ペプチド核酸によるインフルエンザウイルス亜型の迅速診断	開發 邦宏 (大阪大学)
内在性オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化誘導を基盤とする中枢神経系髄鞘再生医薬の開発	中原 仁 (慶應義塾大学)
化学放射線療法抵抗性の低酸素がん細胞を標的とする抗がん剤の開発ー抗がん剤の「ドック」化技術と分子イメージングによる薬効評価系を基盤にー	原田 浩 (京都大学)

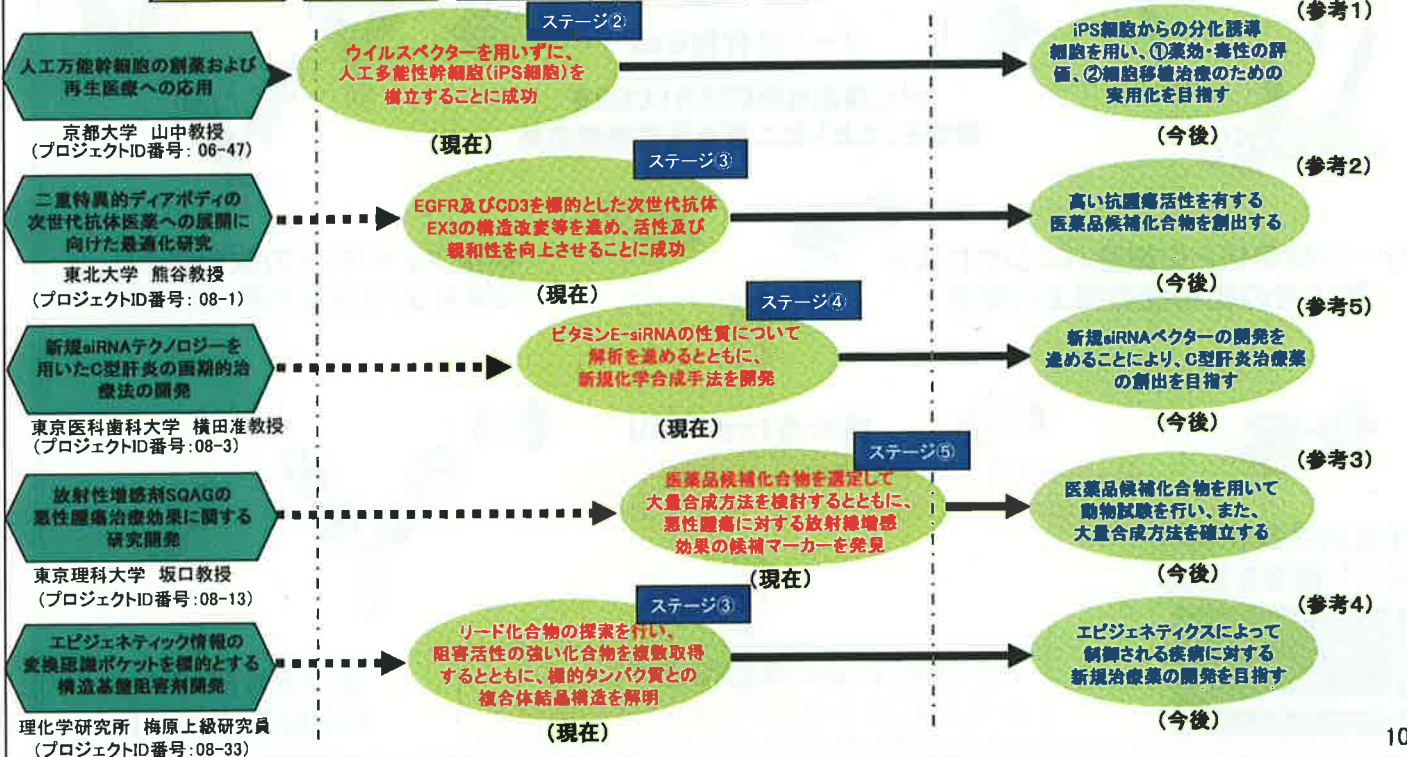
104

保健医療分野における基礎研究推進事業のスケジュール



医薬品等開発に向けた進捗状況例

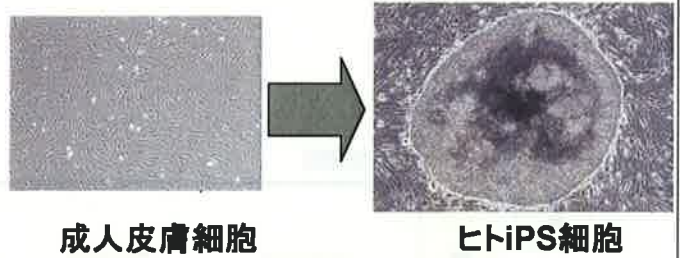
イノベーションパスウェイにおける各ステージ



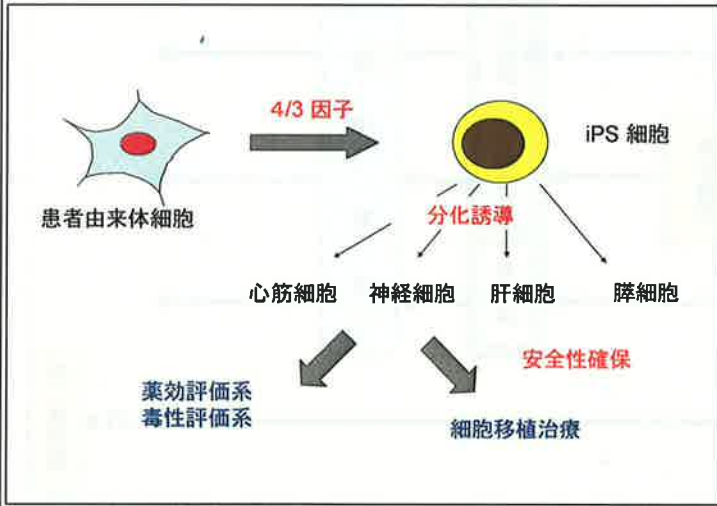
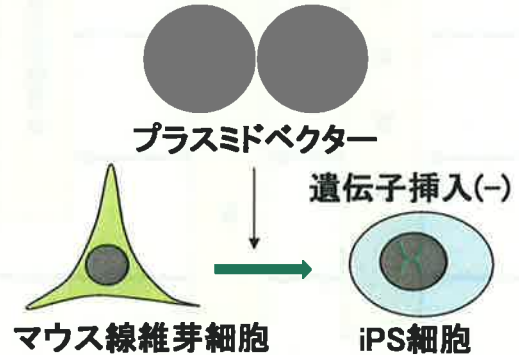
(ID06-47)「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」

【研究目的】 各種疾患モデル動物や遺伝的背景、疾患背景を有するヒト細胞からiPS細胞を効率よく樹立する方法を確立し、同細胞から分化させた神経細胞、心筋細胞、幹細胞などの細胞を薬効及び毒性の評価に利用し、更に安全性を確保することにより各種疾患への移植療法に利用することを目的とする。

【研究成果1】 4因子ないし3因子導入によるヒトiPS細胞の誘導

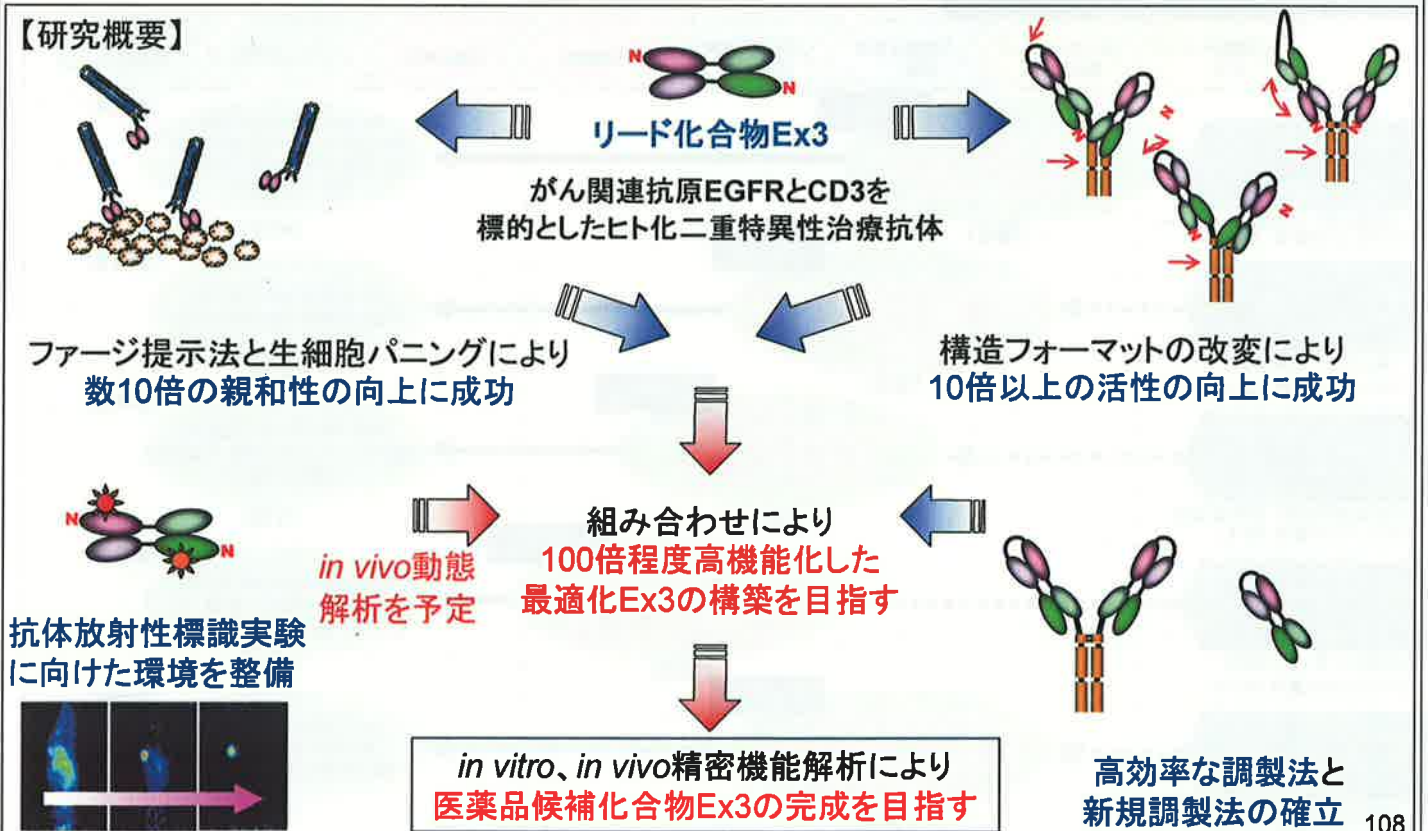


【研究成果2】 ウィルスを使用しないiPS細胞の樹立



(ID08-1)「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」

【研究概要】



(ID08-3)「新規siRNAテクノロジーを用いたC型肝炎の画期的治療法の開発」

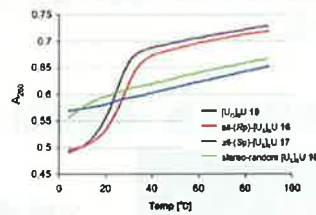
(参考2)

【研究概要】

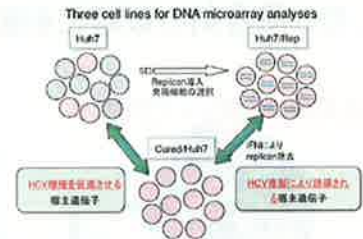
新規siRNA発現AAVベクターの静脈投与でカニクイザルの肝臓の内因性遺伝子の発現を98%抑制に成功した。

siRNAの最適化に新規の化学修飾を開発した。

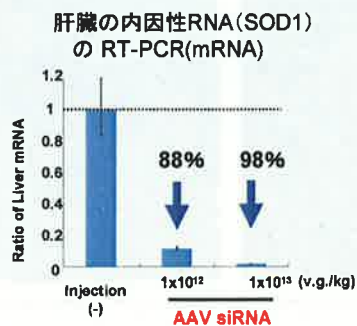
HCV増殖抑制に新規の標的分子を同定した。



リン原子の絶対立体配置を厳密に制御したホスホロチオエート型新規siRNAは安定性、酵素耐性に優れる。



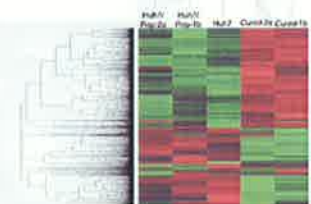
遺伝子発現プロファイルのクラスター解析 (HuH7, Rep-1b-2a, Cured-1b-2a, FC>1.2, 2701genes)



経口siRNA薬の開発



開発した多孔性エチルセルロースマイクロスフェア(PMS)は、VE-siRNAの腸管内における保護及び希釈拡散の防止の効果が期待される。



DNA microarrayによるmicroRNA発現解析により、HCV発現細胞特異的に発現上昇し、HCV除去細胞で発現が低下する6種のmiRNAを同定した。

109

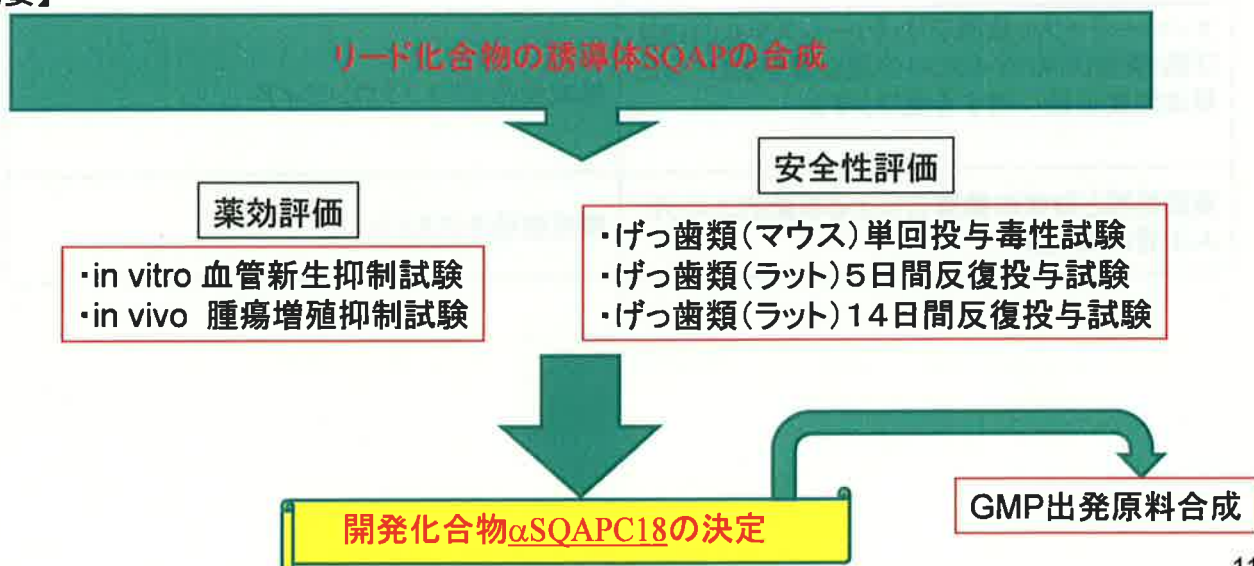
(ID08-13)「放射線増感剤SQAGの悪性腫瘍治療効果に関する研究開発」

(参考4)

【研究目的】新規な硫酸化糖脂質を放射線増感剤として実用化するために化合物の大量合成方法および安全性試験等の非臨床試験を中心とした研究開発を期間内に展開する。

【今後の計画】医薬品候補化合物の選定が完了したので、平成21年度以降は大量化学合成検討の継続、非臨床試験の実施、放射線治療マーカーの検討を引き続き行う。

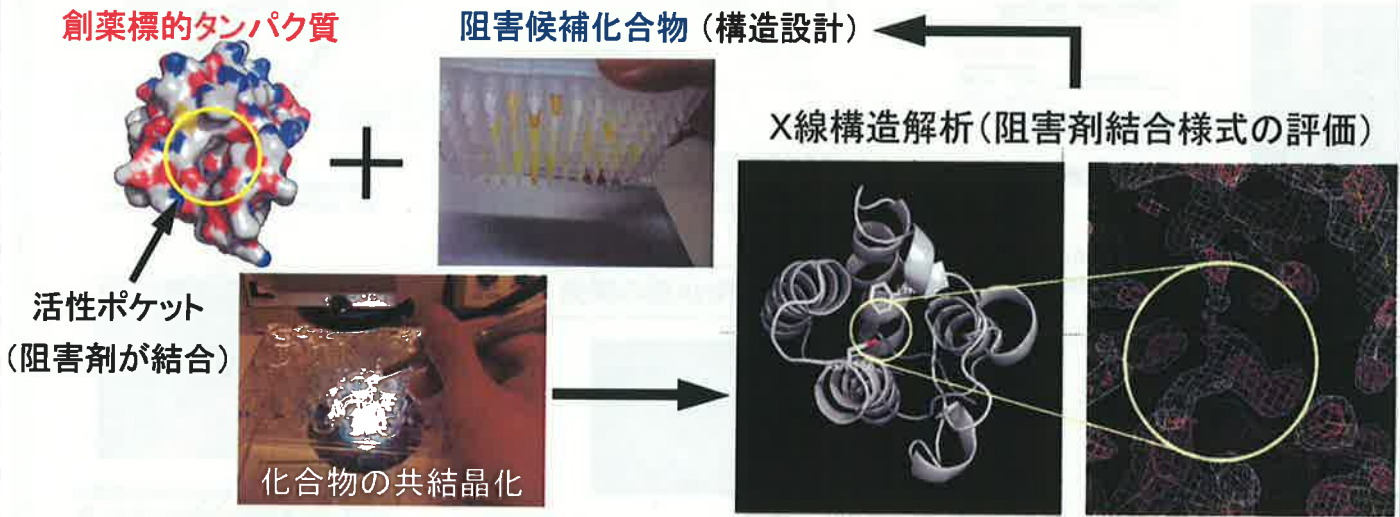
【研究概要】



110

(ID08-33)「エピジェネティック情報を標的とする構造基盤阻害剤開発」

【研究概要】 長期にわたる研究開発のふりいを経て上市される薬は、その薬剤の化合物骨格が標的タンパク質に無駄なく収まる構造をもつことが知られている。本研究では、このような高リガンド性の薬剤を合理的に開発するために、創薬標的タンパク質と阻害剤との複合体構造情報に基づいて薬剤の設計・改良・評価を行い、がんなどの疾病に関わるエピジェネティクス制御タンパク質を標的として、その阻害剤の最適化を進めている。



111

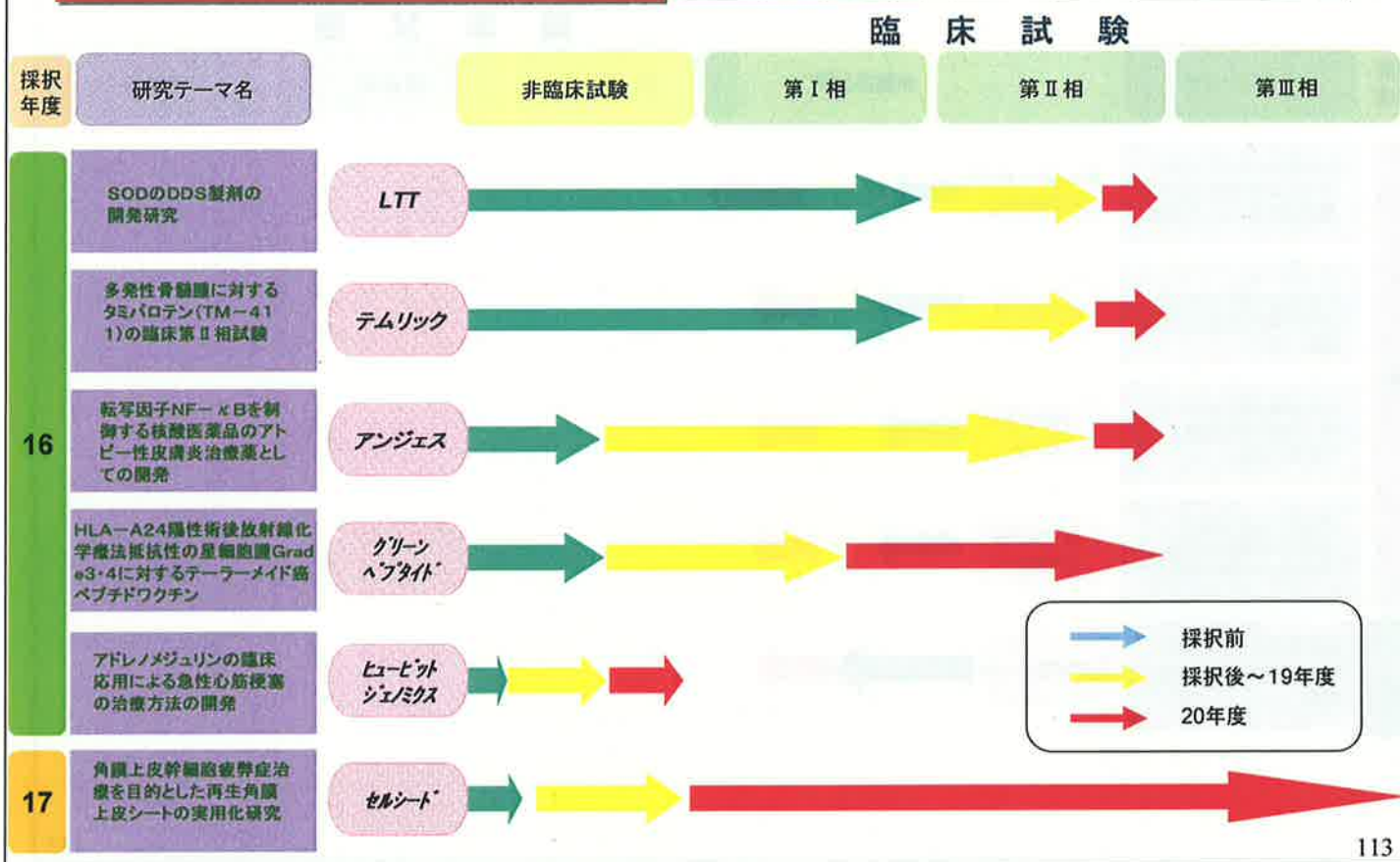
実用化研究支援事業 平成20年度新規採択プロジェクト

3課題:4億円

研究テーマ名	企業名
免疫制御技術を用いた新規免疫抑制剤の開発	株式会社レグイムーン
ナノパーティクル抗原デリバリーシステムCHP及び癌/精巢抗原NY-ESO-1の蛋白質を複合した難治性食道癌に対する癌ワクチン	株式会社イムノフロンティア
表面処理と形状の最適化による革新的ユニット人工骨の実用化	株式会社ネクスト21

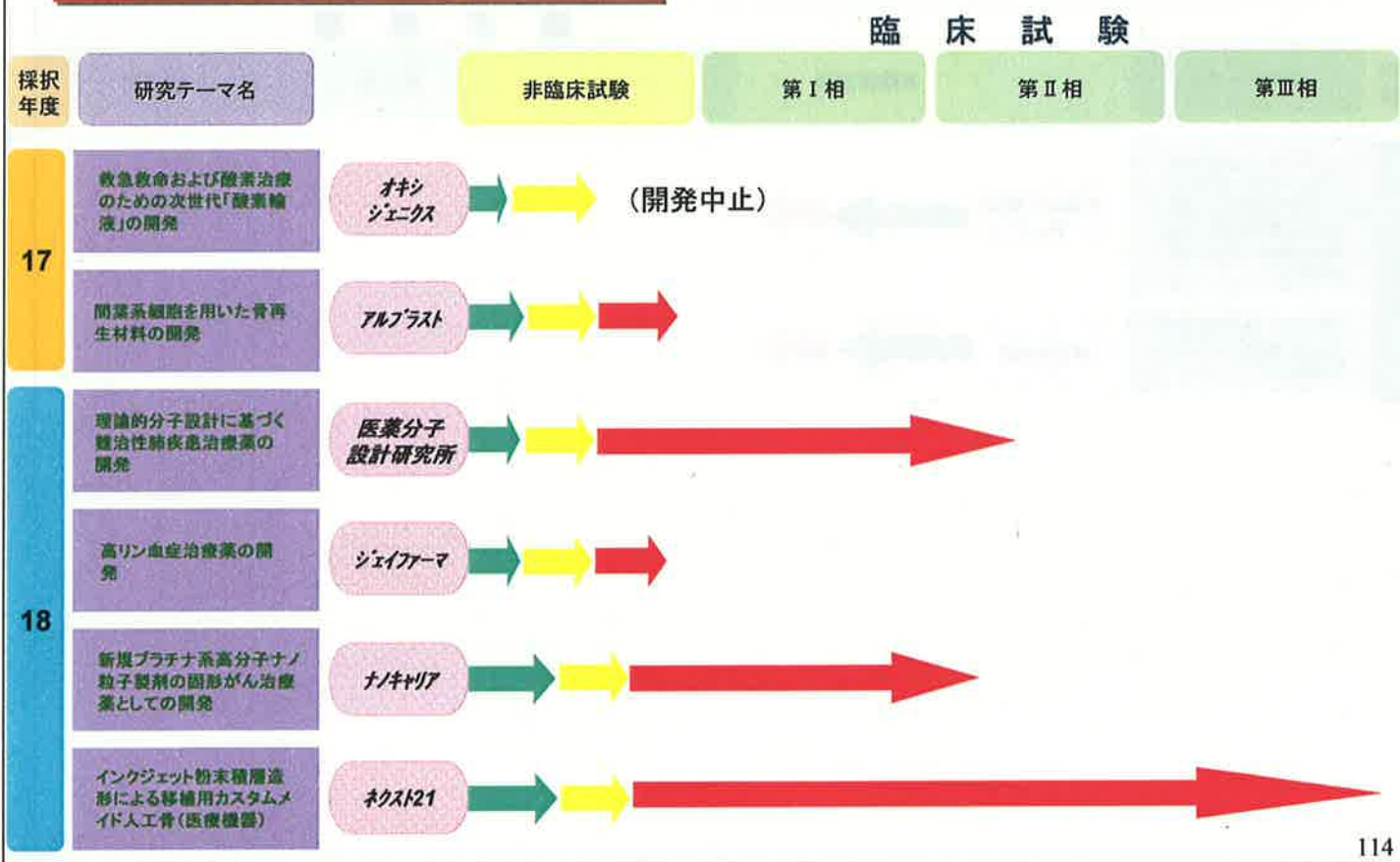
112

実用化研究支援事業採択案件の現状 1



113

実用化研究支援事業採択案件の現状 2

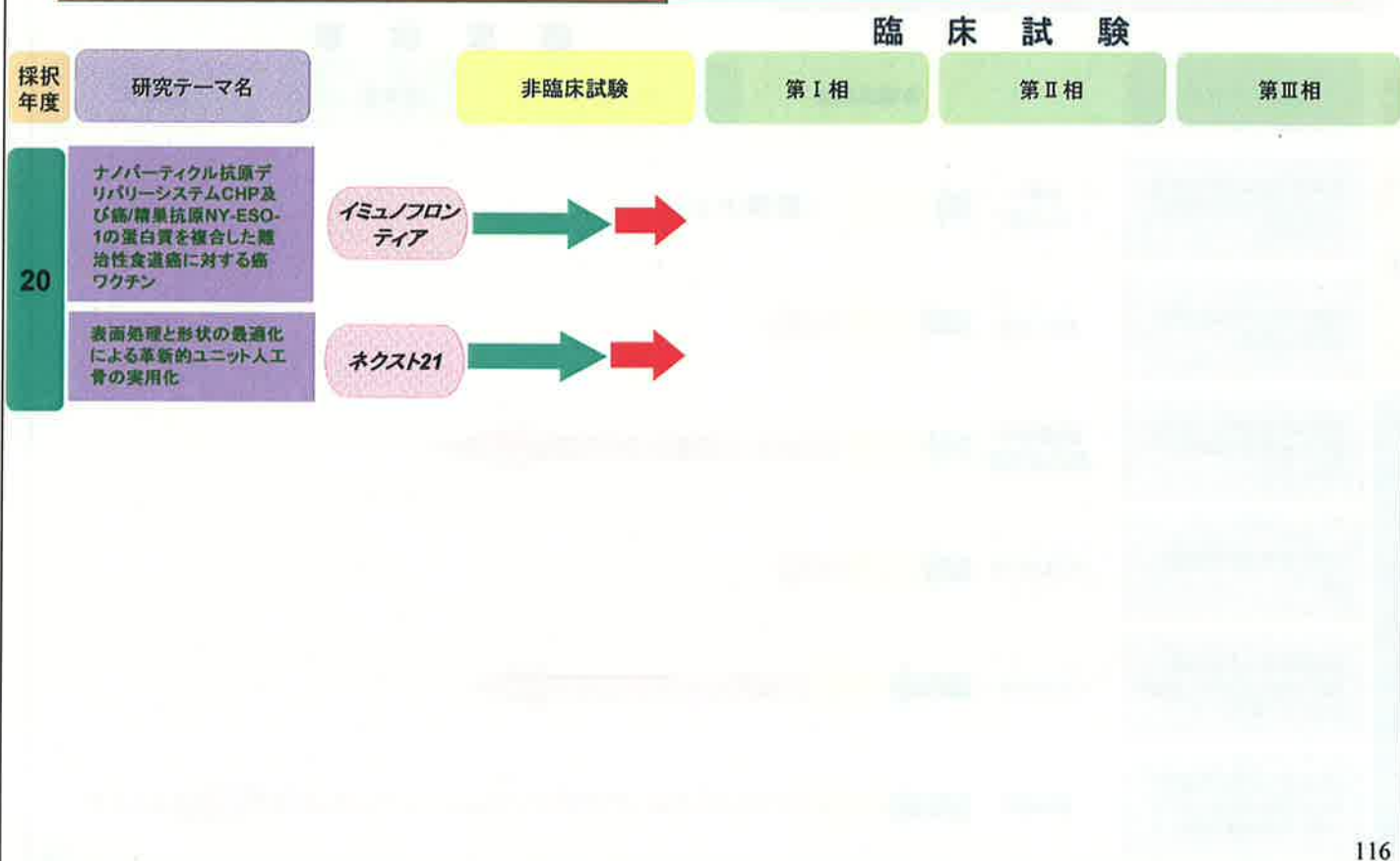


114

実用化研究支援事業採択案件の現状 3



実用化研究支援事業採択案件の現状 4



オーファン助成金交付実績

平成21年3月31日現在

平成20年度助成金交付品目数等

助成品目数	12(10社)
助成金額	6億8千万円

助成金交付後の開発状況(平成5～20年度)

助成品目総数	136
これまでに承認された品目数	87
開発中又は承認申請済み	20

117

オーファンドラッグ等の助成金交付後の開発状況

平成20年度承認医薬品一覧

医薬品名〔商品名〕	効能効果	企業名
ウサギ由来抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン 【サイモグロブリン注25mg】	・造血幹細胞移植の前治療 ・造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	ジェンザイム・ジャパン㈱
ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え) 【タイロゲン筋注用0.9mg】	分化型甲状腺癌で甲状腺の全摘または準全摘術を施行された患者の甲状腺機能を測定するための、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用またはTg試験単独による診断の補助。	佐藤製薬㈱
5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン (INN:ピルフェドン) 【ピレスパ錠200mg】	特発性肺線維症	塩野義製薬㈱
一酸化窒素 【アイノフロー吸入用800ppm】	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善	アイノセラピューティクスエルエルシー
静注用フェノバルビタールナトリウム 【ノーベルバル静注用250mg】	新生児けいれん	ノーベルファーマ㈱
リセドロン酸ナトリウム水和物 【アクトネル錠17.5mg、ベネット錠17.5mg】	骨ペーজেット病	味の素㈱ 武田薬品工業㈱
塩酸サブプロピレリン 【ピオプテン顆粒2.5%】	テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症(テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下	アスピオファーマ㈱
血球細胞除去用浄化器 【アダカラム】	栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に使用する。	㈱JIMRO

118

3. 利用しやすい資金の提供

- ①書面評価のスケジュール管理の徹底、審査プロセスの効率化を図り、**公募締切から採択決定までの期間を短縮。**
(中期目標期間前5年間平均:4.53ヶ月 → 平成20年度及び平成21年度募集:3.84ヶ月)
- ②基礎研究推進事業について、委託研究を年度当初から実施出来るよう**公募時期を早期化。**
(平成20年度募集:平成20年1月31日→平成21年度募集:平成20年10月31日)
- ③応募者全員に対する審査結果(採択の可否、評価委員会におけるコメント)の通知。
- ④基礎研究推進事業について、委託研究費の繰越を承認。(平成20年度:1件)

119

利用しやすい資金の提供(サービスの向上)

- ・ 公募開始1ヶ月前の事前周知を実施

	予告日	公募日
基礎研究推進事業(平成20年度) (平成21年度)	平成19年12月27日 平成20年9月30日	平成20年1月31日 平成20年10月31日
実用化研究支援事業(一次募集) (二次募集)	平成20年4月8日 平成20年10月24日	平成20年5月8日 平成20年11月14日

(参考)応募件数・採択件数の推移

	採択年度	平成17年度	平成18年度		平成19年度		平成20年度		平成21年度
			1次	2次	1次	2次	1次	2次	
基礎研究推進事業	応募件数	161	158	98	150		150		138
	採択件数	24	20	13	16		17		17
実用化研究支援事業	応募件数	16	20		16	13	23	17	募集休止
	採択件数	3	4		2	2	1	2	

120

4. 承継業務の適正な実施

① 出資事業については、平成20年度末時点で25,662百万円の繰越欠損金が計上されている。

○欠損金解消への取組

・各出資法人から事業報告書・事業計画書を提出させ、ヒアリングを実施するとともに、プログラムオフィサー等による実地調査を行い現況を確認

→ 管理コストの削減や事業化・収益化を図るよう指導を実施。

・各出資法人から研究成果報告書や財務諸表等の資料の提出を求め、外部有識者である成果管理委員会による面接評価を実施

→ 2社の存続を決定。

・存続2社においては、それぞれの成果を引き継いだ導出先企業において製品化に向けた開発が進行中。

・19年度に清算の方針が決定した1社の清算が完了。

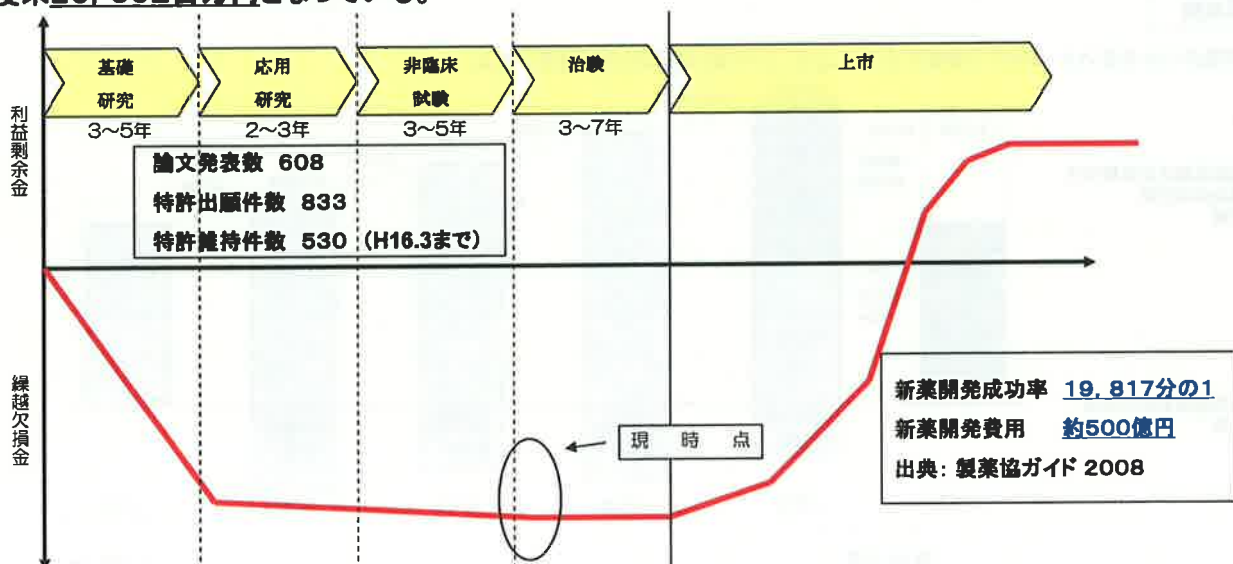
② 融資事業については、20年9月及び21年3月に償還計画に沿った貸付金の回収を実施。

121

承継業務における繰越欠損金の発生について

旧出資事業は基礎又は応用段階からの研究開発を対象としており、医薬品機構と民間企業との共同出資により15の研究開発法人が設立された。平成15年度に廃止され16年度から承継事業とされ医薬品医療機器総合機構を経て医薬基盤研究所が出資法人の株式を承継した。

毎年評価を実施し将来的に管理コストを上回る収益を上げる可能性のない法人は清算することとしており、2社の研究が導出先で行われているが、まだ製品化の段階までには至らず、欠損金が平成20年度末25,662百万円となっている。



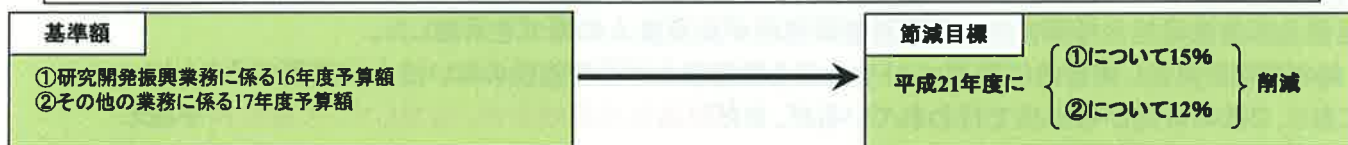
122

財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項

1. 財務内容の改善
2. 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

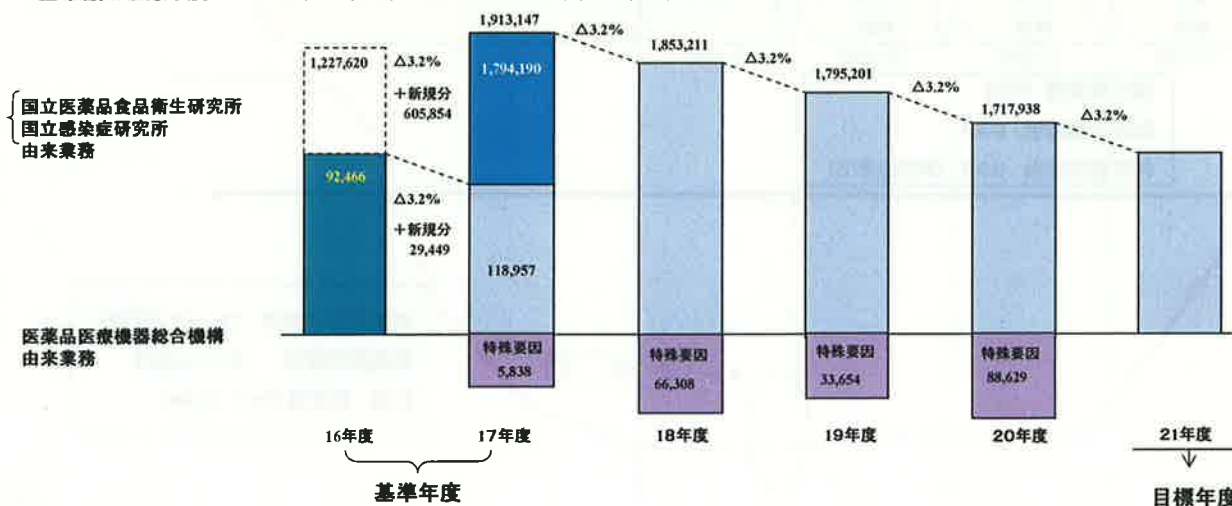
1 財務内容の改善に関する事項

一般管理費の節減目標と達成課程



達成過程

基準額から毎年度△3.2%ずつ節減することにより、21年度に節減目標が達成される。

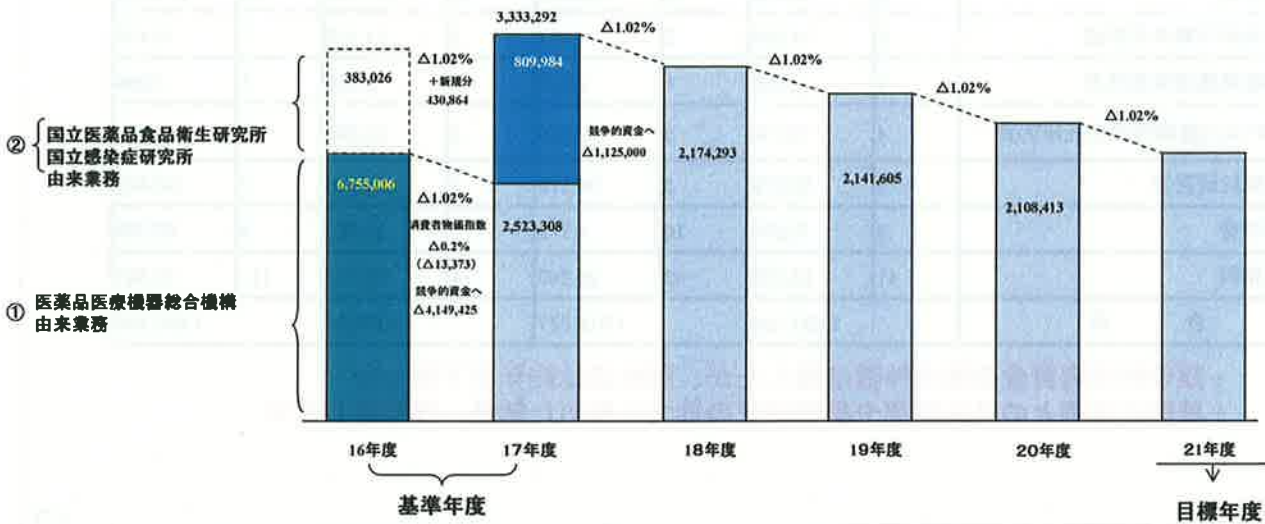


事業費の節減目標と達成課程

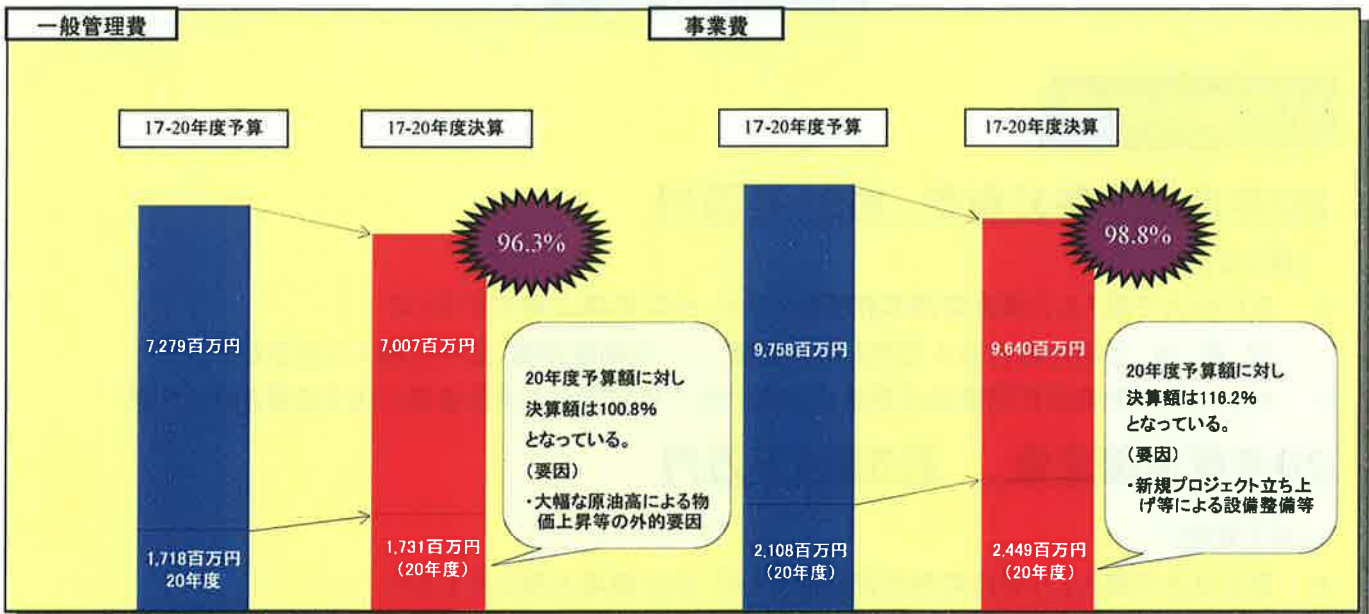


達成過程

基準額から毎年度 $\Delta 1.02\%$ ずつ節減することにより、21年度に節減目標が達成される。



一般管理費・事業費の節減目標の達成状況



20年度においては、新規プロジェクト等の研究用設備整備が必要であったため、決算額が予算額を上回ったもの。
21年度については中期計画の削減率の範囲内での予算執行が達成出来る見込みである。

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況は、以下の通り

区 分	平成17年度		平成18年度		平成19年度		平成20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)
厚生労働科学研究費補助金	18	1,615,649	32	1,504,139	43	1,311,595	48	1,071,610
うち主任研究者分	9	1,537,649	15	1,417,339	15	1,219,295	15	969,950
文部科学研究費補助金	17	60,810	17	64,660	18	59,170	29	73,265
うち主任研究者分	16	59,310	15	61,160	14	57,070	17	67,835
共同研究費	6	45,550	12	128,650	12	257,092	20	295,975
産業技術研究助成事業費	2	14,085	2	8,497	1	11,570	1	15,470
精神神経疾患研究委託費	1	2,000	1	2,000	1	2,000	1	2,000
ヒューマンサイエンス振興財団受託研究費	4	15,150	5	37,800	4	50,299	5	69,500
その他受託研究費	3	39,970	3	34,579	7	167,800	7	188,463
奨励寄付金	6	12,850	10	9,712	9	34,023	9	83,300
施設使用料	41	24,965	42	28,240	74	25,709	111	43,597
合 計		1,831,029		1,818,277		1,919,258		1,843,180

- ・競争的研究資金の獲得件数は増えたが、獲得額は昨年を下回った
- ・民間企業等との共同研究や受託研究の拡大に努めた結果、獲得額が増加

127

利益剰余金の発生要因

開発振興勘定

20年当期未処分利益 約81百万円

(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

20年度末積立金 約3億4千万円

(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
- 積立金については、次期中期目標期間における業務の財源として厚生労働大臣の承認を受けた額を除いた残余の額については、中期目標期間終了後に国庫納付する

128

2 その他業務運営に関する重要事項

(1) 人事に関する事項

研修の実施

- ・国内外の研究所等の外部講師によるセミナー（H20年度 18件）
- ・他機関等との共同セミナー（H20年度 10件）

研修等の受講

- ・新規採用になった職員を中心に新人職員研修を実施。
- ・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。

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が図れた。

人事評価制度の実施

- ・人事評価制度の本格実施を行うにあたり、業績評価シート及び人事評価マニュアルを策定し、実施方法等についての説明を行い実施した。なお、評価結果については、21年度賞与等について反映させる。

適正な人事配置

- ・iPS細胞を始めとする幹細胞の創薬応用に向けた研究を推進するため、「i p s・幹細胞創薬基盤プロジェクト」を新たに設置。

129

人事に関する事項

職員の採用状況

○研究員の採用

有能な人材を広く募集するため、「実験医学」等の専門誌への募集広告の掲載、当研究所ホームページによる募集記事等の掲載を行い広く募集

任期付研究員の採用

人事委員会による中立・公正な選考

3年以内の任期

（基盤的研究部）

- ・感染制御プロジェクト研究員
- ・免疫応答制御プロジェクト研究員

（基盤的研究部以外）

- ・生物資源研究部細胞資源研究室研究員

130

常勤職員数

平成21年3月31日現在

	実績		計画
	17年度当初	20年度末	
理事長	1	1	1
事務職	29	27	33
研究職 (うち任期付研究職)	41 (3)	47 (15)	53
技術専門員	8	8	8
計	79	83	95

131

(2) セキュリティの確保

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R I 区域については、入退室管理の周知徹底を行った。
 - ・新たに高度なセキュリティを必要とするES細胞室の入退室管理の強化を図った。
2. 情報セキュリティ・個人情報保護等に関する研修の実施

(3) 施設及び設備に関する事項

平成20年度実施済み施設・設備整備

- ・ 霊長類医科学研究センター—動物系污水处理施設改修工事
- ・ 霊長類医科学研究センター—一般系污水处理施設改修工事
- ・ 霊長類医科学研究センター—廃棄物処理棟改修工事
- ・ 次世代シーケンサー—他研究機器整備

132