

## 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・・・・・・・・	2
(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・・・・・・・・	29
(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・・・・・・・・	94
(個別的事項2：研究開発振興)	
Part 4. 業務運営の効率化、財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項・・・・	135



## 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 1&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**

# 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

### 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

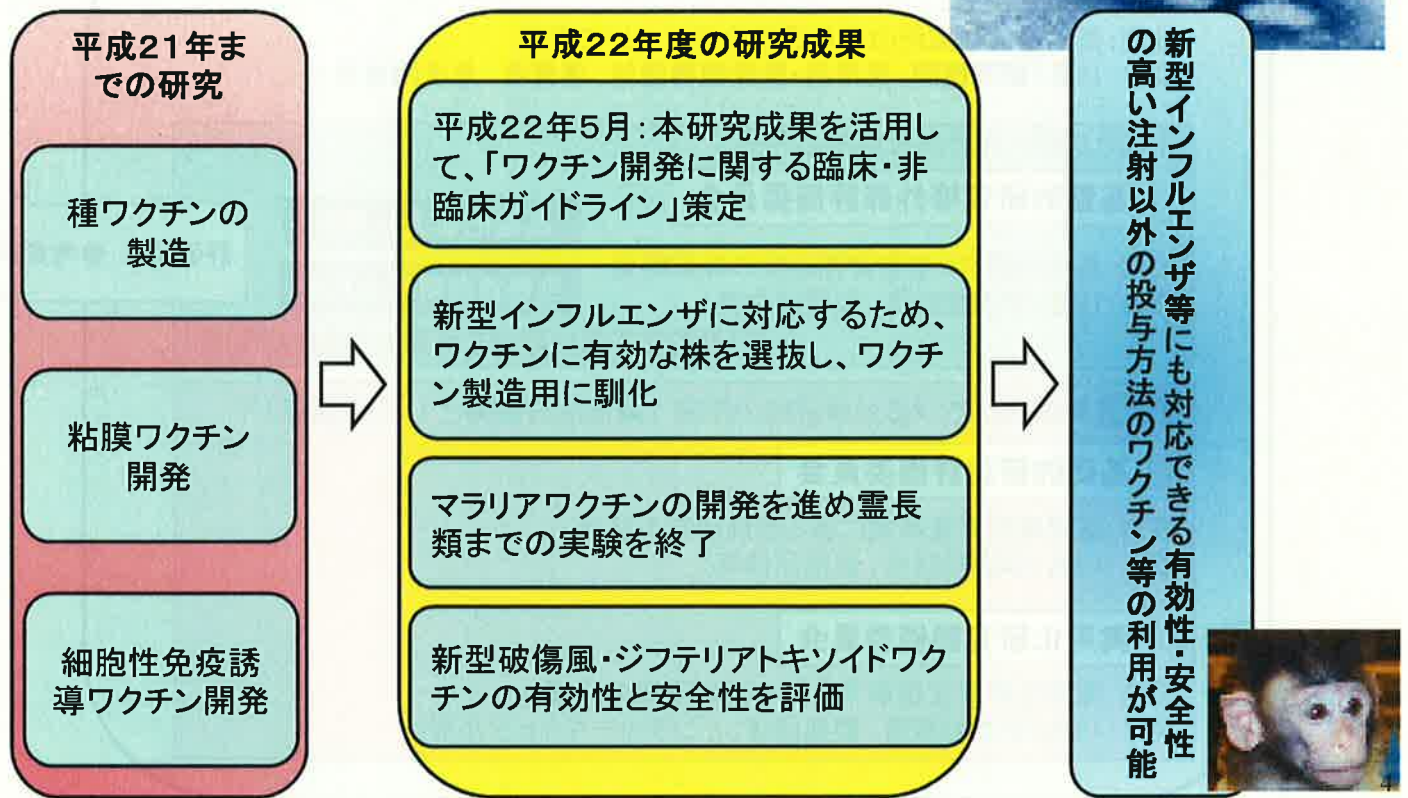
### ④ 研究所内の各部門間での連携

- ・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



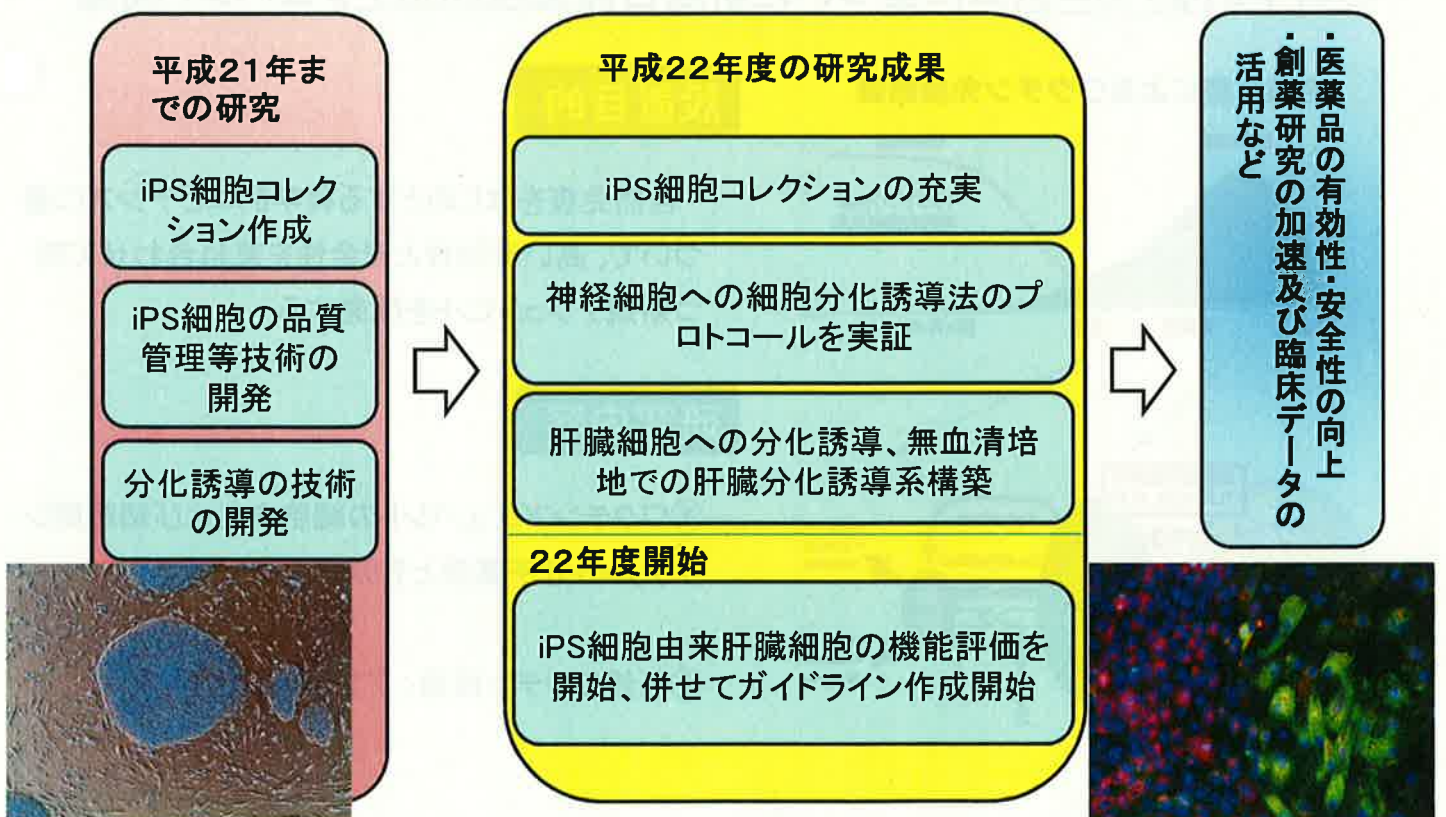
1. (1)①スーパー特区研究の推進(ワクチン)

# 次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト



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

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: 15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: 19名(学識経験者、製薬団体等)

基盤的研究分科会

生物資源研究分科会

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

評価結果: 参考資料

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

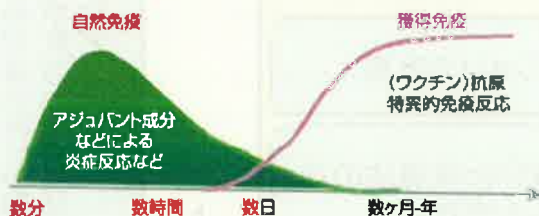
役割: 実用化研究支援事業に係る委託研究の評価  
委員: 15名(学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等)

1. (1)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)

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

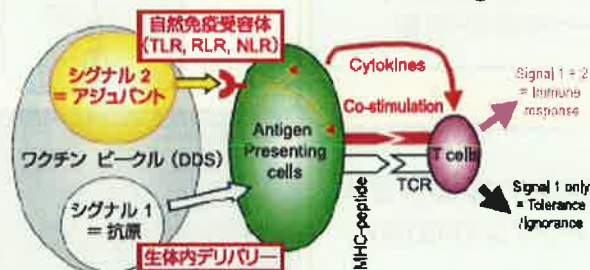


設置目的

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

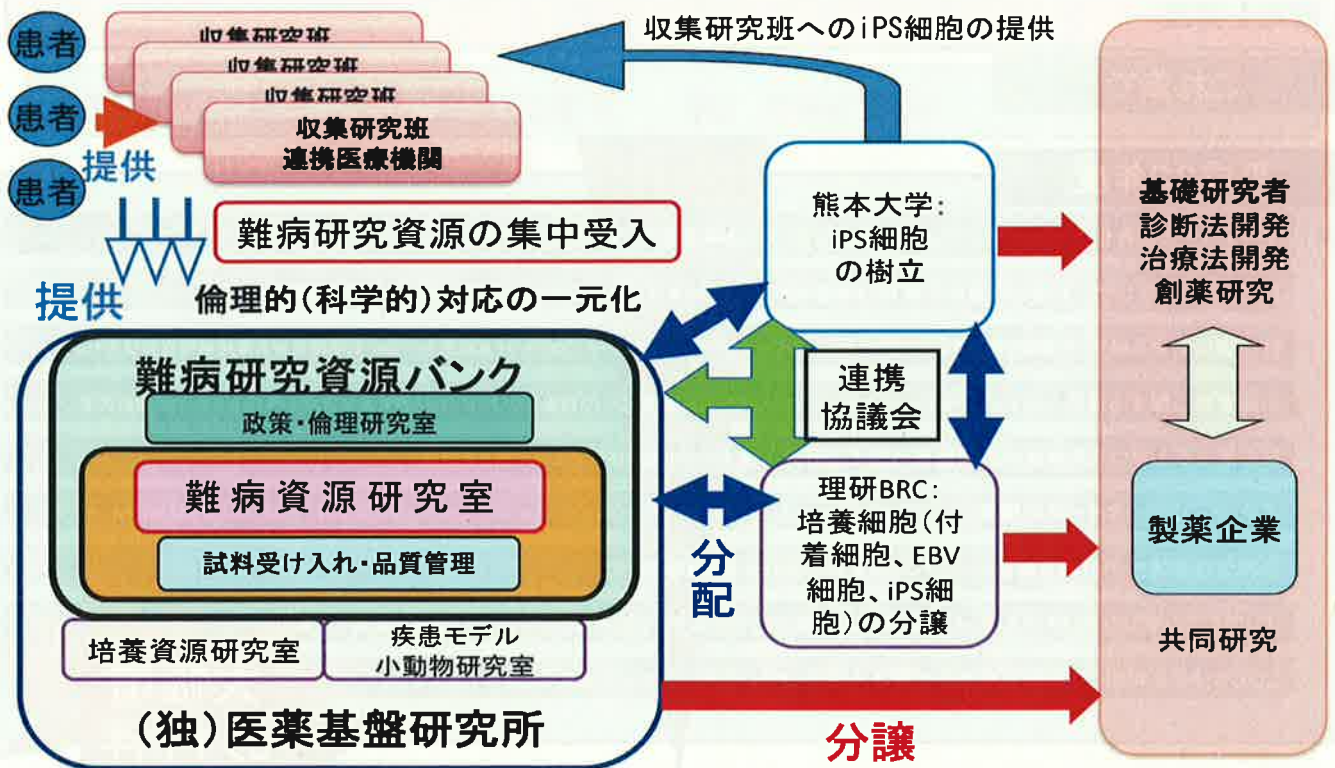
- ①ワクチンアジュバントの細胞内および細胞間シグナルの分子基盤とその応用
- ②新規ワクチン技術、アジュバントの開発





1. (1)③ 組織の再編、創設、廃止(難病研究資源バンク事業の開始)

## 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

## 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	プロジェクトレベルでの研究発表
<p><b>「所内研究発表会」</b>(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。</p> <p>【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。)</p>	<p><b>「研究成果発表会」</b>(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。</p> <p>【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。</p>

**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、内部委員会等に活用  
【使用実績】高額機器仕様等検討委員会(平成21年12月実施)



# 1. (1)④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&霊長類医学研究センター)
  - 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&霊長類医学研究センター)
  - 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&霊長類医学研究センター)

大幅増  
の17件

所内連携の更なる進展

10

## 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

- ・トキシゲノミクスデータベースの公開の開始
- ・「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

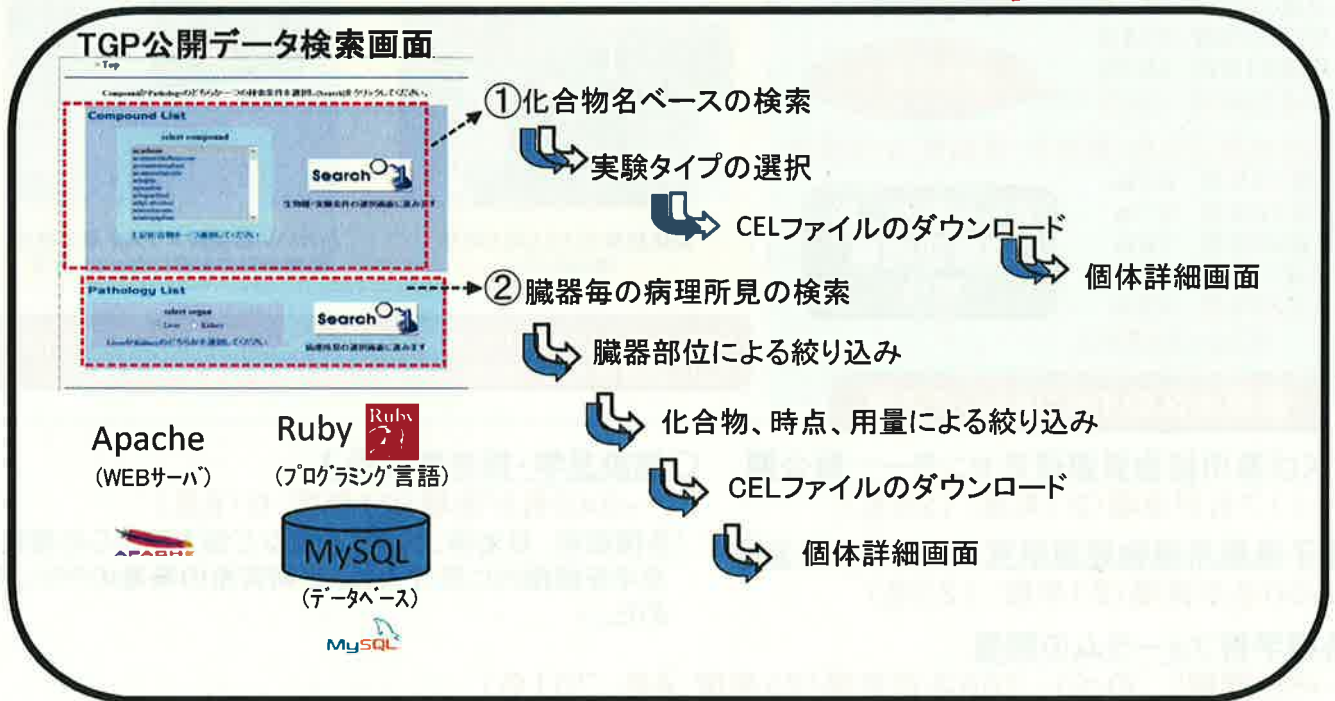
11



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)

**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(「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)



1. (2)②講演会、シンポジウム、一般公開の開催  
**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**

**主な参加型企画**

来場者の人気が高い参加型企画は19企画(昨年:14企画)



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2,500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

**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

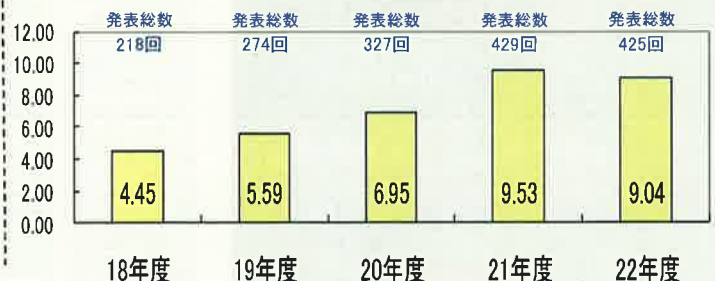
22年度 学会・シンポジウム等発表数※

・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**



## 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

16

### 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

##### ① 民間企業等との共同研究等の推進

- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(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

17

1. (3)①外部との交流と共同研究の推進(平成22年度新規開始)

**「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) |
| ○ハルティスファーマ(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!!

1. (3)①外部との交流と共同研究の推進(平成22年度新規開始)

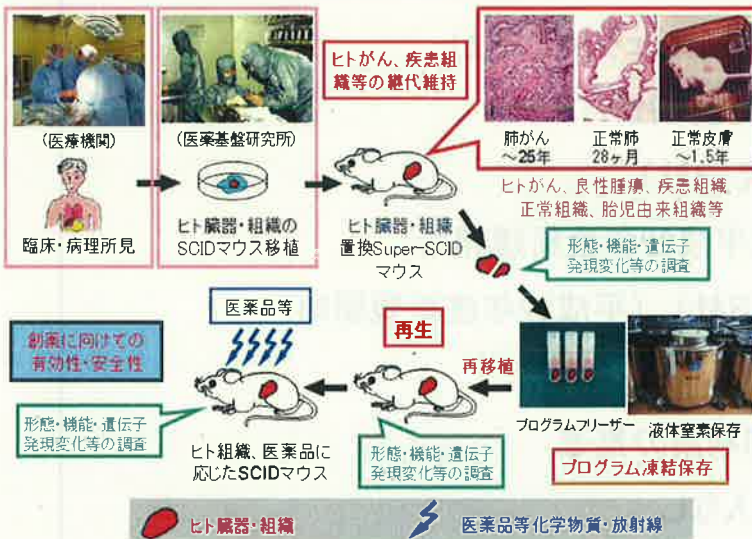
**創薬等モデル動物研究プロジェクト**

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

1. ヒト臓器組織継代維持・保存(SCIDプロジェクト)

ヒト臨床がん、疾患組織等の継代維持・凍結保存・再生技術の確立とデータベースの構築



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)

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。

This block details safety evaluation systems. It includes images of mice showing '発生異常' (Developmental abnormalities) and 'がん' (Cancer). A graph shows '遺伝的影響検出系' (Genetic impact detection system) with 'マイクロサテライト' (Microsatellites). Text mentions 'Osaka Report Nomura Finding (Nature, 1974, 75, 82, 90)' and '文科省科研費(基盤研究A;放射線):1986~2010'. It also notes 'Big Blue® TG, Muta™ TG マウスとの違い' (Difference from Big Blue and Muta mice) and '10~100分の1の量の化学物質...放射線量で検出可能' (1/10 to 1/100 amount of chemicals...detectable by radiation dose).

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集計(1977年以來存在しない)
  - ・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探索
- 例:変形性膝関節症マウス  
 1年で100%、雌雄比、病態はヒトに酷似

This block focuses on disease model mice. It includes images of mice and a graph showing '単一の新しい劣性遺伝子を同定' (Identification of a single new recessive gene). Text mentions '情報行動異常: 切れるマウス、パニックになりやすい、平行異常マウス' (Informational behavioral abnormalities: mice that break, prone to panic, parallel abnormal mice). It also notes '基盤研にしかないマウスが中心補助金を得られにくい分野:民間財団助成金' (Centered on mice unique to the base research, a field where subsidies are hard to get: private foundation grants). An example of 'アカラシア' (Acarasia) is shown with '食道造影' (Esophageal contrast).



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

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

○東北地方太平洋沖地震により、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)

# 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

## ○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。

22

## 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

①3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

#### ・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

#### ・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

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)

23



## 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

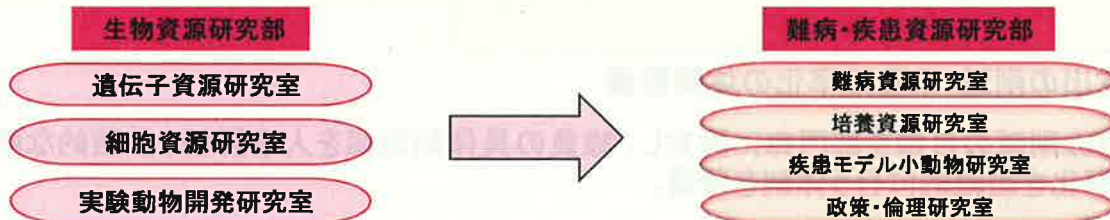
的確な診断法や有効な治療法等が必要とされている難病等について、分子病態の解明、画期的な診断や治療に資する医薬品等の開発及び関連する基盤的技術の研究開発を行う。

### 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。



24

## 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

#### (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り組み)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

25

## 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



### (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。

26

## 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

#### (3)外部有識者による評価の実施・反映

①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

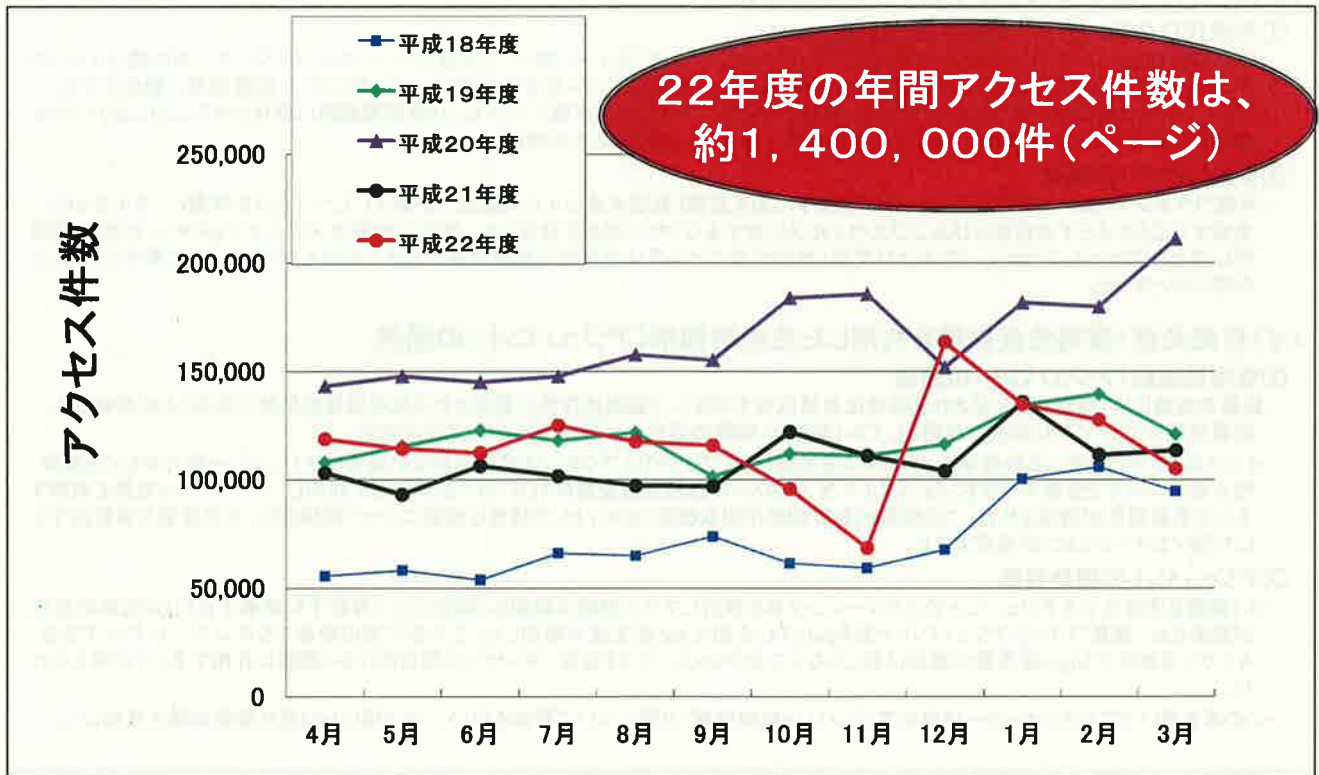
④旅費の執行事務等の会計事務に関する内部監査の実施及び結果の公表

⑤監査法人による外部監査の適正な実施

27



## ホームページアクセス件数の推移



## 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 (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開発
  - ・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質探索プロジェクト
  - ・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

# 1. 基盤的技術研究

## (1) 次世代ワクチンの研究開発

### (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検証し、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增强された。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

・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】

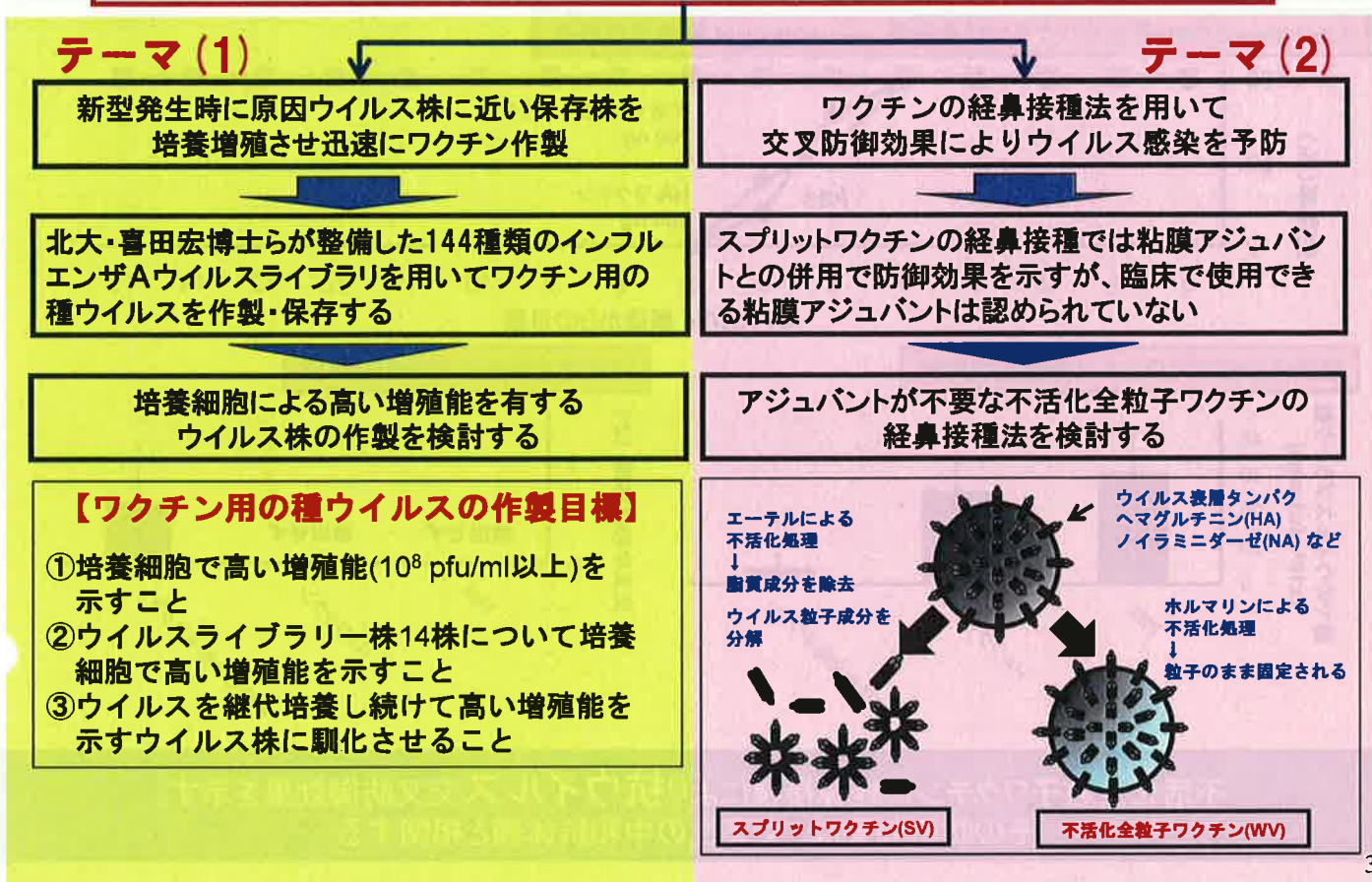
- ◆ 鼻粘膜免疫におけるB-1細胞の役割の解析とアジュバント評価系の開発
- ◆ 種々のタイプのインフルエンザワクチンの免疫学的機構とアジュバント効果の解析

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

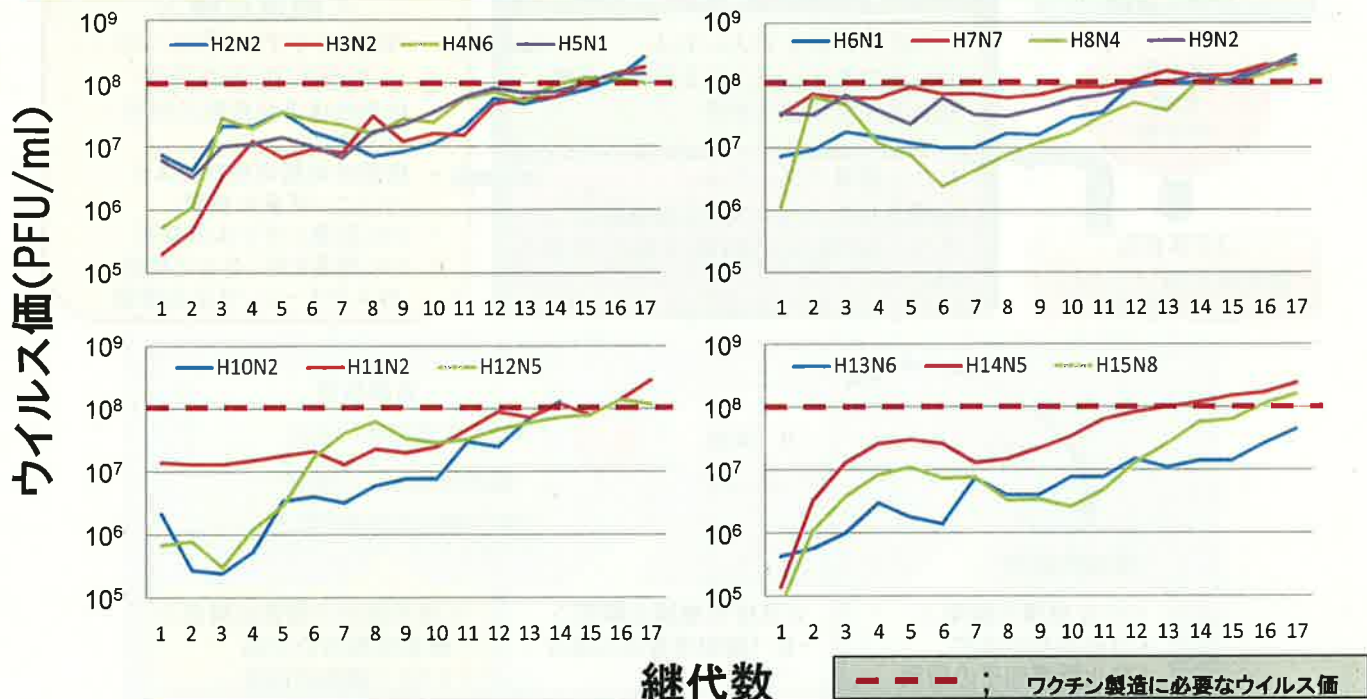


予測できない新型インフルエンザの流行に即応できるワクチンの開発



培養細胞による高い増殖能を示すウイルス株の作成

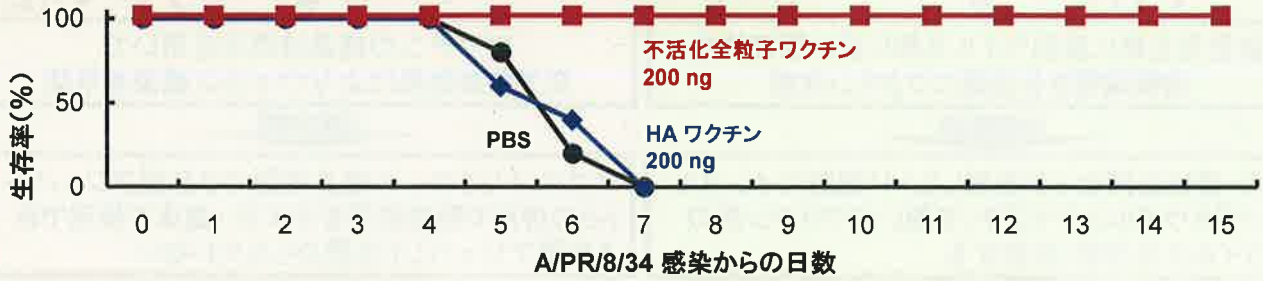
インフルエンザウイルスライブラリーに登録されているH2-15型の各ウイルス株をMDCK細胞に継代培養



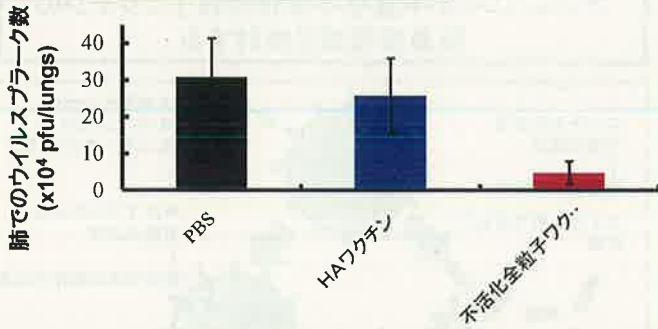
インフルエンザライブラリーを用いた培養細胞によるワクチン用種ウイルスの作製が可能である

# 不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

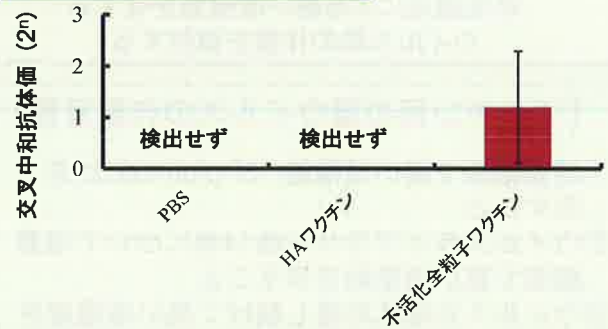
A/Solomon/3/2006株由来ワクチン経鼻接種 → A/PR/8/34 株致死量感染



感染後の肺でのウイルス増殖能の抑制

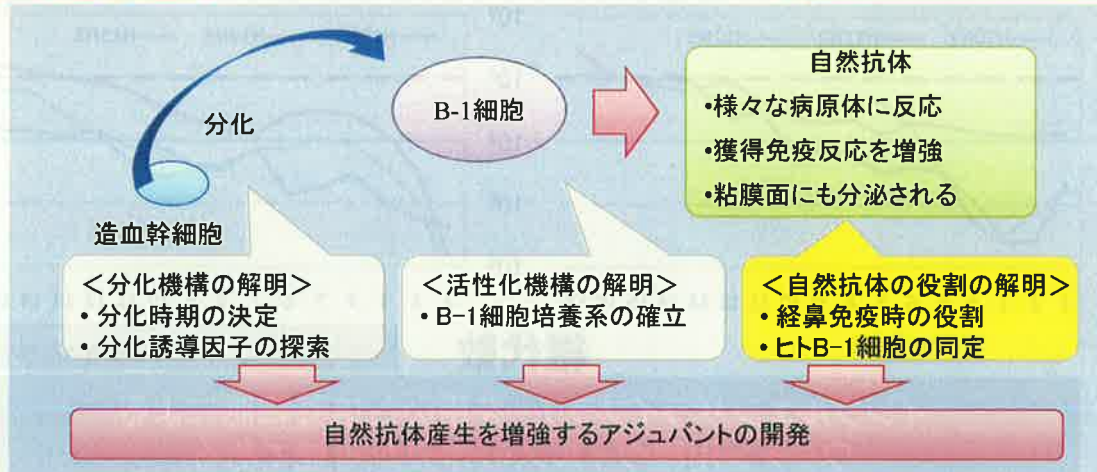


肺洗浄液中の交叉中和抗体価



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

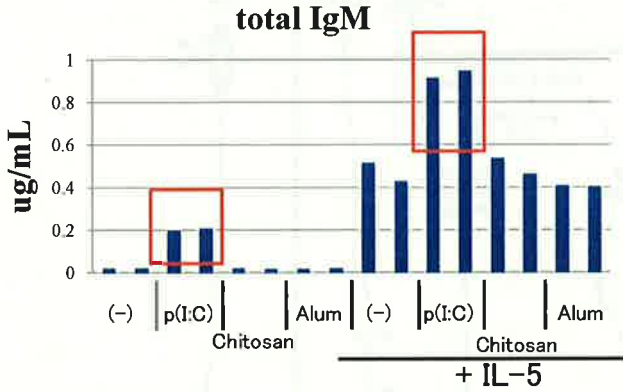
## 自然抗体アジュバントに関する研究の概要





# 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

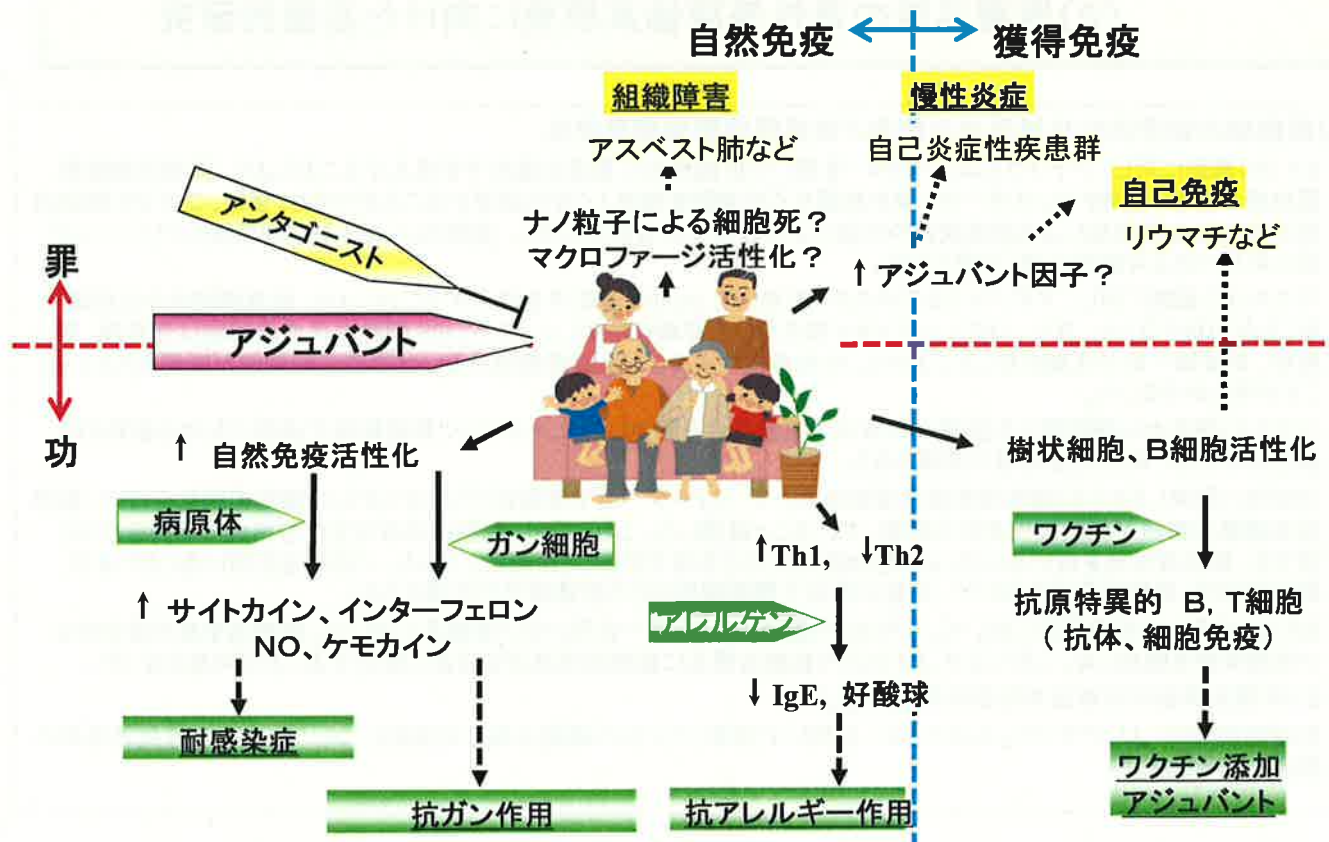


IgM産生を誘導する候補物質の評価実績

ワクチンメーカー	候補物質	結果
A	2種類	テスト済(2) 有効(0) (細胞増殖(1))
B	未了	なし
C	1種類(市販)	テスト済(1) 有効(0)
D	10種類	テスト済(10) 有効(3)

特許出願準備中

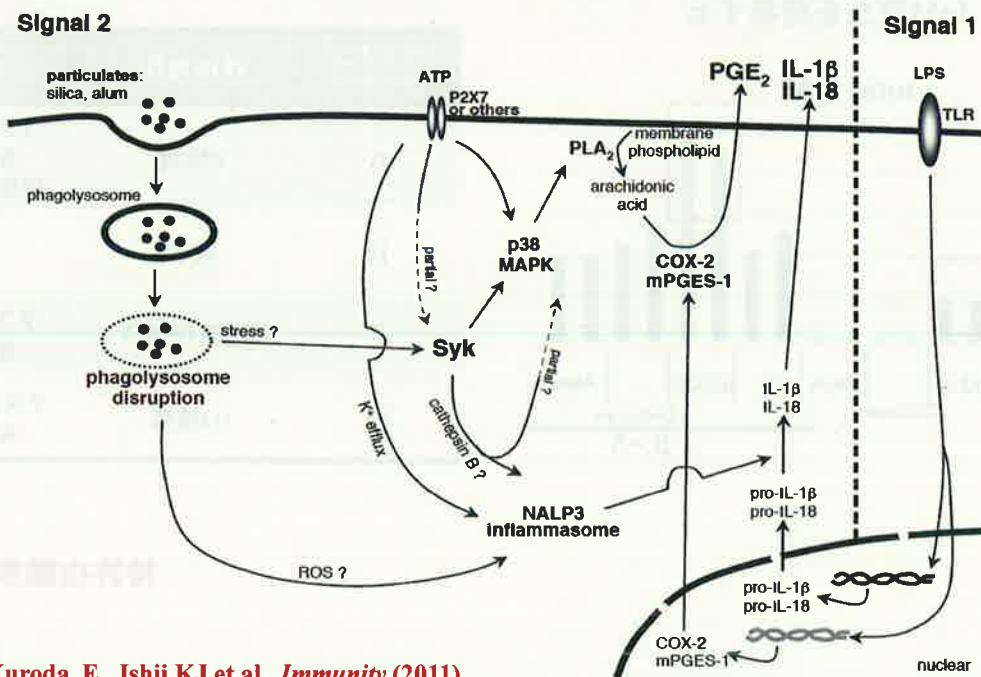
# アジュバントの功罪:社会的意義:臨床応用への期待と副作用の危険性



# 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E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)の産生機構とアジュバント効果(Th<sub>2</sub>)への関与を明らかにした。



論文成果: Kuroda E, Ishii KJ et al., *Immunity* (2011)

幹細胞制御プロジェクト、培養資源研究室

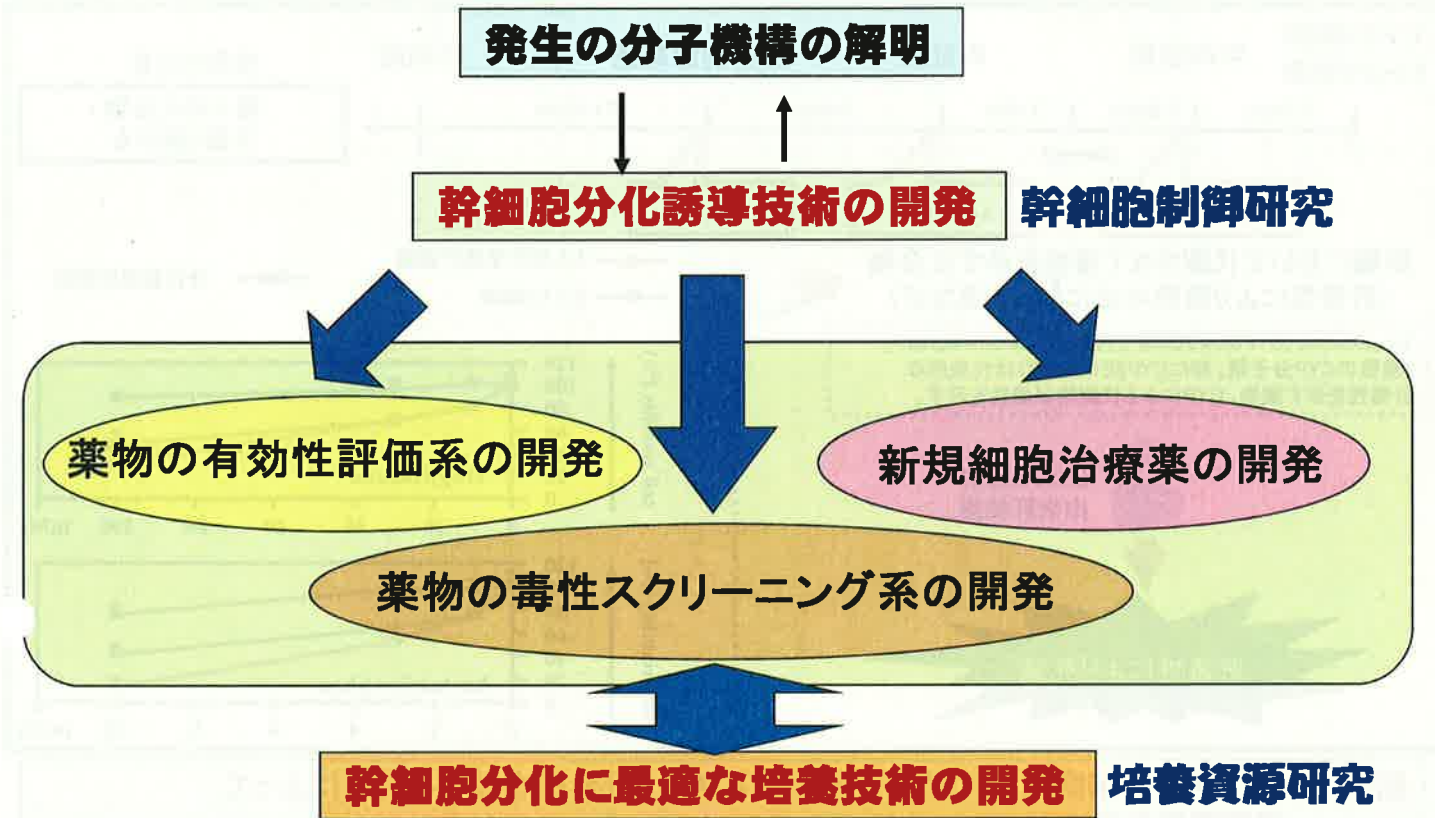
## 1. 基盤技術研究 (2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

### (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らかとなった。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。



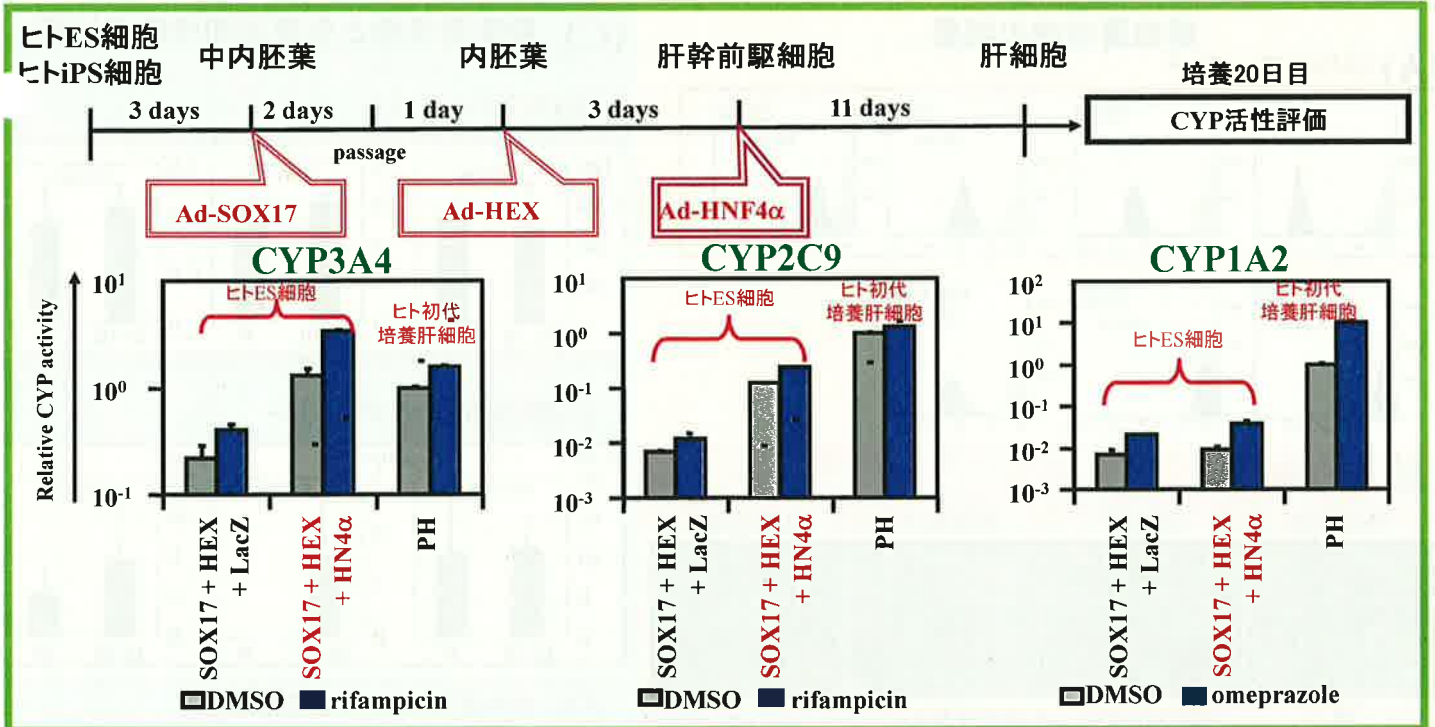
# 幹細胞の効率的分化と培養環境の整備



40

## 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。

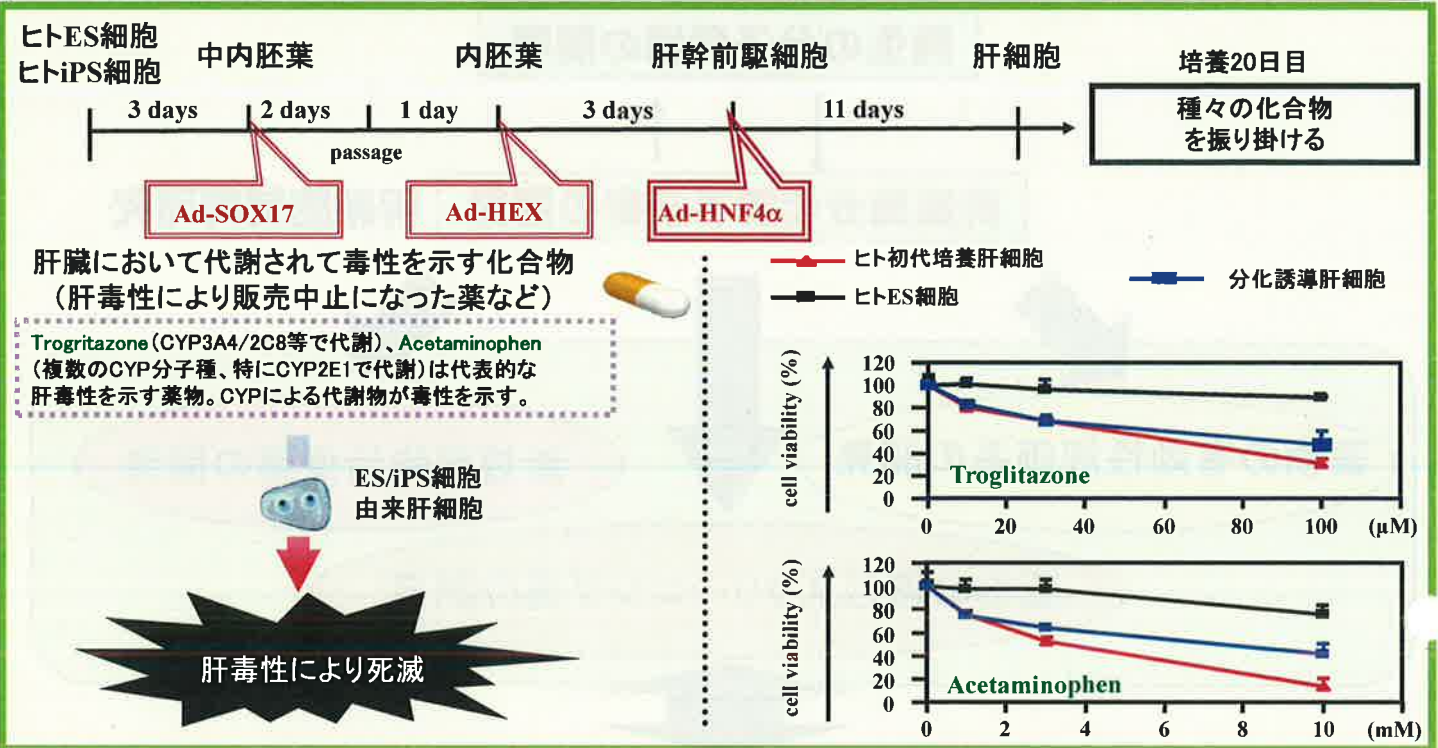


**結果** 分化誘導肝細胞は、初代培養肝細胞と近いレベルの薬物代謝酵素活性が確認され、薬物による酵素誘導もみとめられた。

41

# 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。



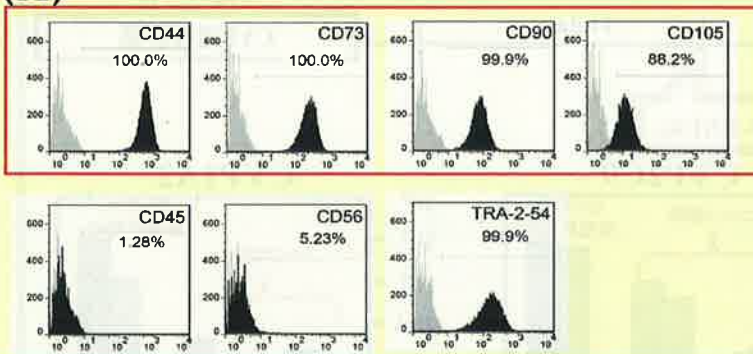
**結果** 分化誘導肝細胞は初代培養肝細胞と同様に、肝毒性を呈する薬物によって細胞毒性を示す。

# ヒト間葉系幹細胞の無血清培地 D-hESF10

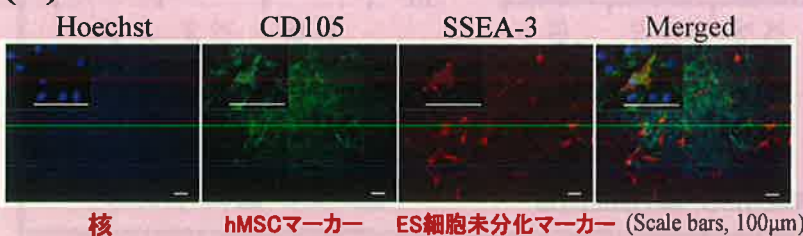
従来のMSC用の培地には血清を含む→ロット差有、正確な解析不可→無血清培地開発の必要性

## 無血清培地の結果

### (A) hMSCマーカー

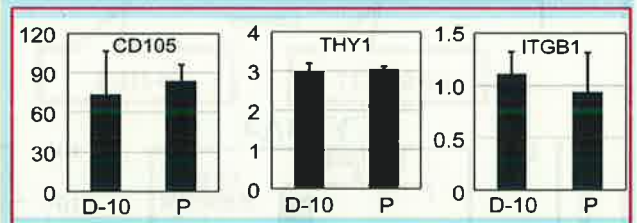


### (B) 免疫染色

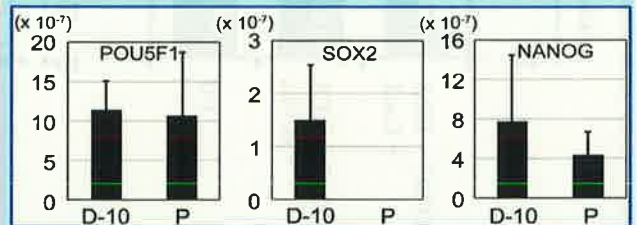


### (C) 無血清培地と血清添加培地の比較

#### hMSCマーカー



#### ES細胞未分化マーカー



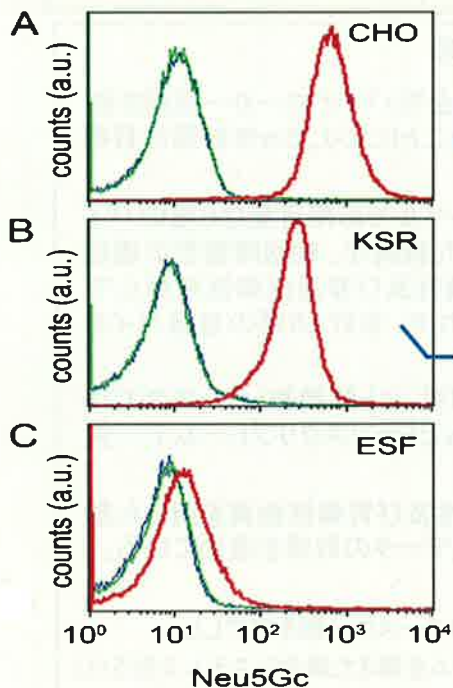
D-10: 無血清培地 P: 血清添加培地

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 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



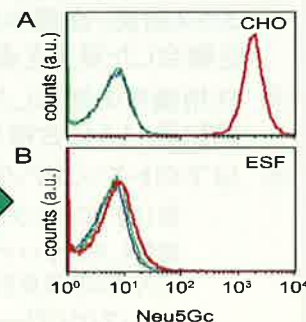
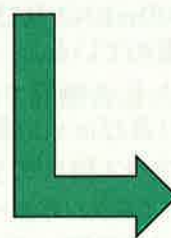
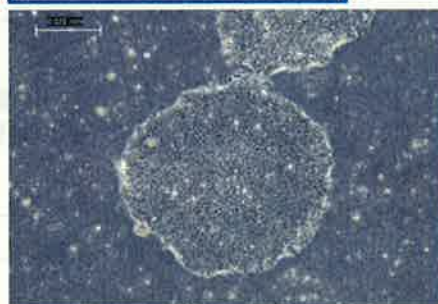
## 研究背景

- ・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
- ・2008年 ヒトES用無血清培地・hESF9を開発(世界2番目)

→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。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

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



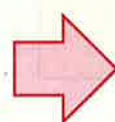
HNF4α 遺伝子を導入することにより、ヒトES細胞やヒトiPS細胞から成熟肝細胞への分化効率が向上しただけでなく、薬物の毒性評価系に応用可能な成熟した肝細胞を作製できることが明らかとなった。

- (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 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か年で合計45種のバイオマーカー候補を抽出したことになり、5か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）で構築したトキシゲノミクスデータベースの公開を完了した。
  - 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。

## 概要

### プロジェクトの概要



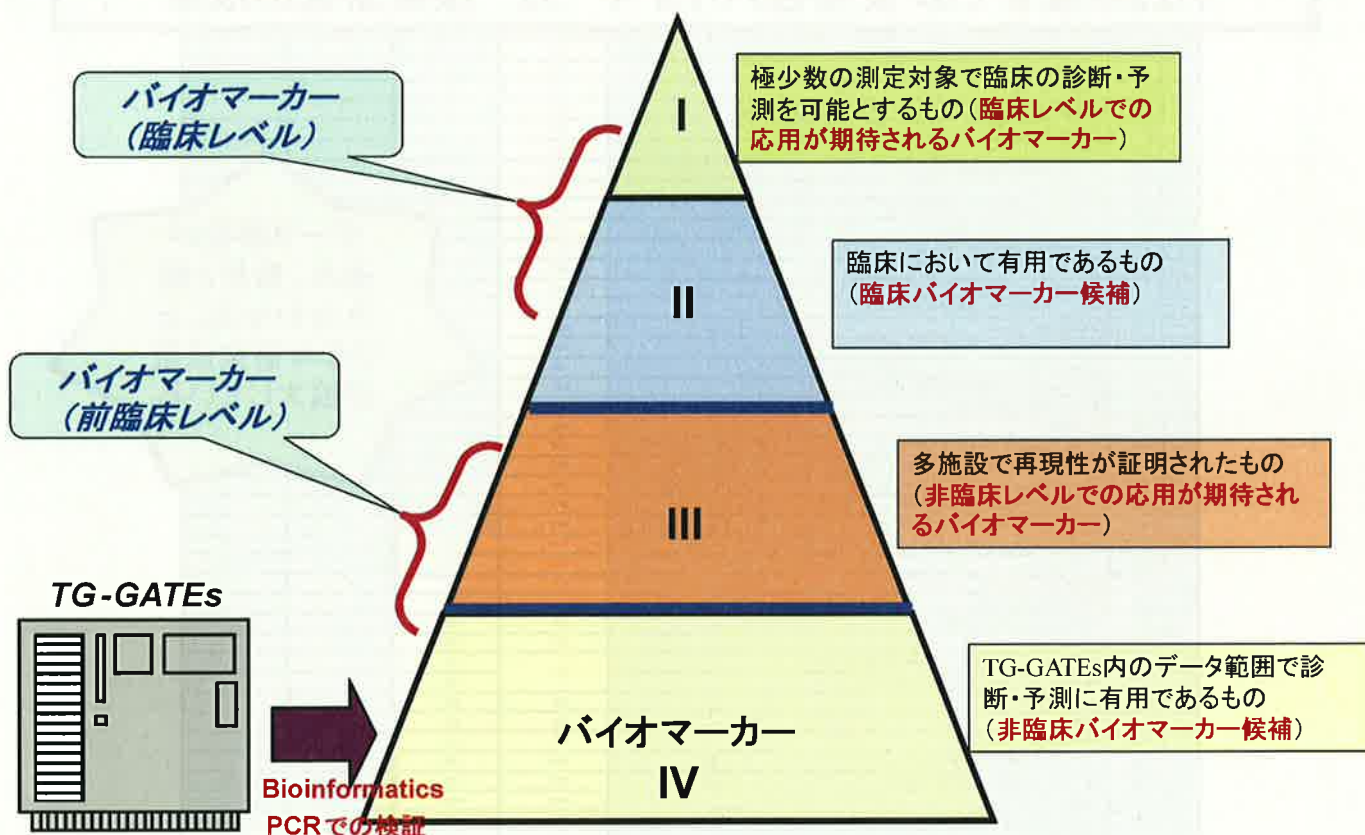
主要製薬企業が  
全て参加

### 参加機関

- (独) 医薬基盤研究所
- 国立医薬品食品衛生研究所
- 参加製薬企業13社
  - ・ アステラス製薬(株)
  - ・ エーザイ(株)
  - ・ 大塚製薬(株)
  - ・ 小野薬品工業(株)
  - ・ キッセイ薬品工業(株)
  - ・ (株)三和化学研究所
  - ・ 塩野義製薬(株)
  - ・ 住友化学(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)



## 臨床レベルで利用できるバイオマーカーの探索



48

## 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におけるメカニズム別染色体異常誘発マーカー (Amesと相関)
- 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

## 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の公開準備

(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

49

年度	研究テーマ	Grade IV		Grade III		Grade II		Grade I	
		5 年目目標 (40)	達成状況 (45)	5 年目目標 (30)	達成状況 (16)	5 年目目標 (2)	達成状況 (2)	5 年目目標 (1~2)	達成状況 (1)
1	H19 がん研究 アポトーシス経路に基づく肝臓がんマーカー								

## H22年度までの 安全性バイオマーカー探索研究の成果

6	H20	肝臓がんの胆汁酸マーカー		H20					
7	H20	胆汁酸マーカー		H20					
8	H20	胆汁酸マーカー		H20					
9	H20	胆汁酸マーカー		H20					
10	H20	胆汁酸マーカー		H20					
11	H20	胆汁酸マーカー		H20					
12	H20	胆汁酸マーカー		H20					
13	H20	胆汁酸マーカー		H20					
14	H20	胆汁酸マーカー		H20					
15	H20	胆汁酸マーカー		H20					
16	H20	胆汁酸マーカー		H20					
17	H20	胆汁酸マーカー		H20					
18	H20	胆汁酸マーカー		H20					
19	H21	胆汁酸マーカー		H21					
20	H21	胆汁酸マーカー		H21					
21	H19	胆汁酸マーカー		H21					
22	H21	胆汁酸マーカー		H21					
23	H21	胆汁酸マーカー		H21					
24	H21	胆汁酸マーカー		H21					
25	H22	胆汁酸マーカー		H22					
26	H22	胆汁酸マーカー		H22					
27	H22	胆汁酸マーカー		H22					
28	H22	胆汁酸マーカー		H22					
29	H22	胆汁酸マーカー		H22					
30	H22	胆汁酸マーカー		H22					
31	H20	胆汁酸マーカー		H20		H22			
32	H20	胆汁酸マーカー		H20		H22			
33	H20	胆汁酸マーカー		H20		H21			
34	H20	胆汁酸マーカー		H20		H21			
35	H20	胆汁酸マーカー		H20		H21			
36	H20	胆汁酸マーカー		H20		H21			
37	H20	胆汁酸マーカー		H20		H21			
38	H20	胆汁酸マーカー		H20		H21			
39	H21	胆汁酸マーカー		H21		H21			
40	H21	胆汁酸マーカー		H21		H21			
41	H21	胆汁酸マーカー		H21		H22			
42	H22	胆汁酸マーカー		H22		H22			
43	H22	胆汁酸マーカー		H22		H22			
44	H22	胆汁酸マーカー		H22		H22			
45	H21	胆汁酸マーカー		H21		H21			
46	H21	胆汁酸マーカー		H21		H21			

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

50

### 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

#### (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。

51

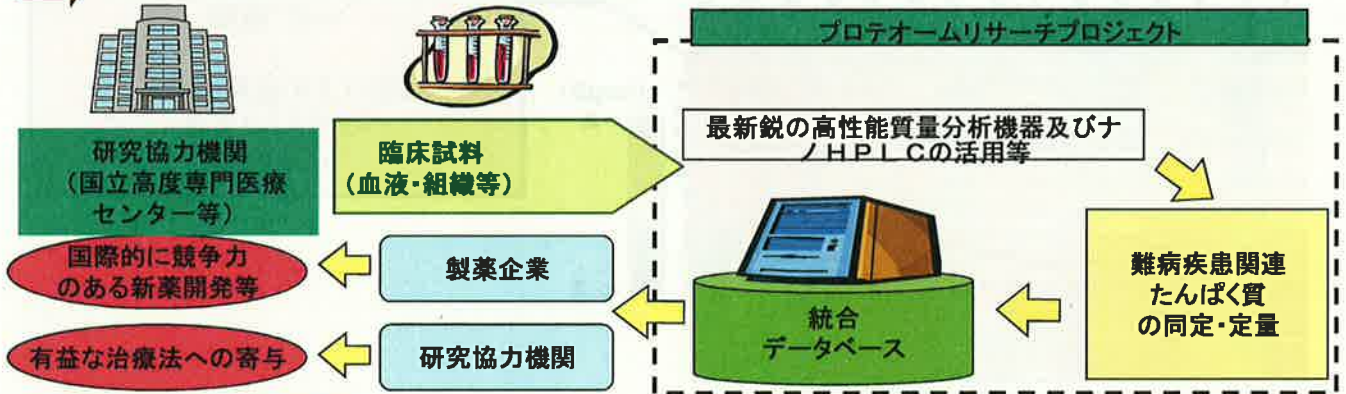


## ヒト試料を用いた難病疾患関連たんぱく質の解析研究

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

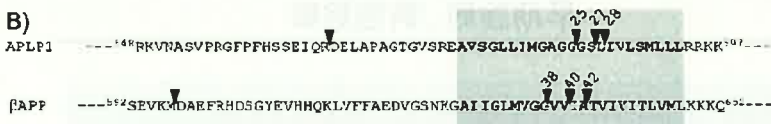
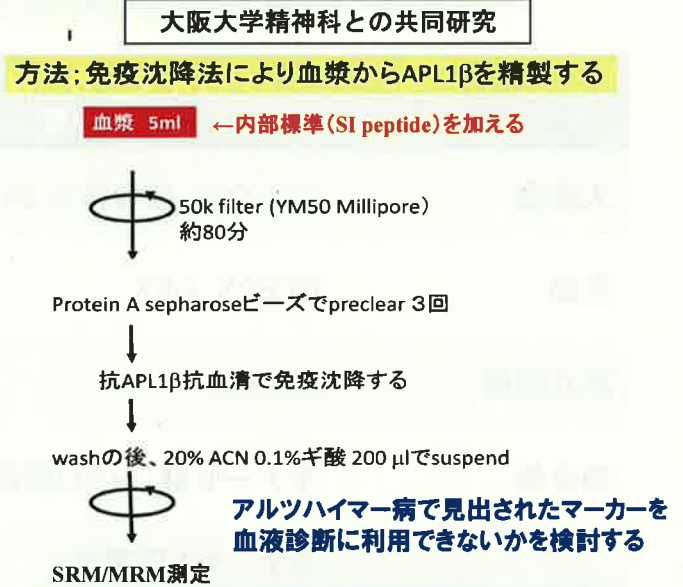
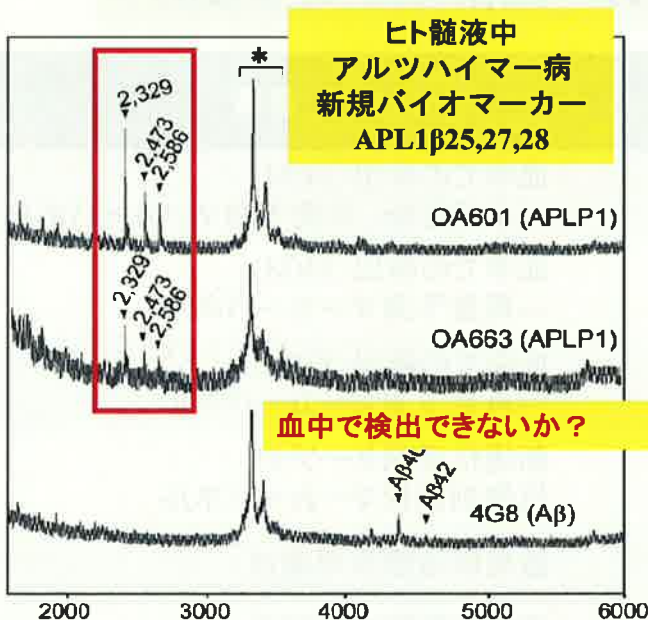
厚生労働省のライフサイエンス分野重点化政策の一環



### 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

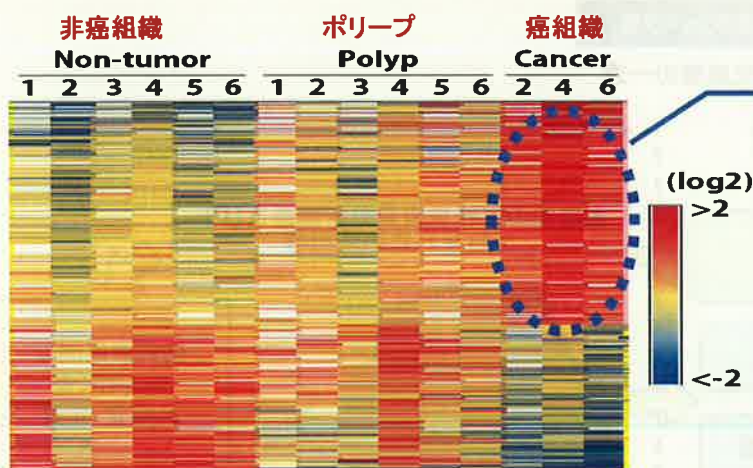


血漿 1ml 中
APL1β25 : 1.57fmol
APL1β27 : 1.38fmol
APL1β28 : 0.71fmol (6x10 <sup>5</sup> 分子/μl)

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！！

# 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

# 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	REEPX, GPX	血中での検出 (SRM) → 再発予測マーカーパネル
前立腺癌	REEPX	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

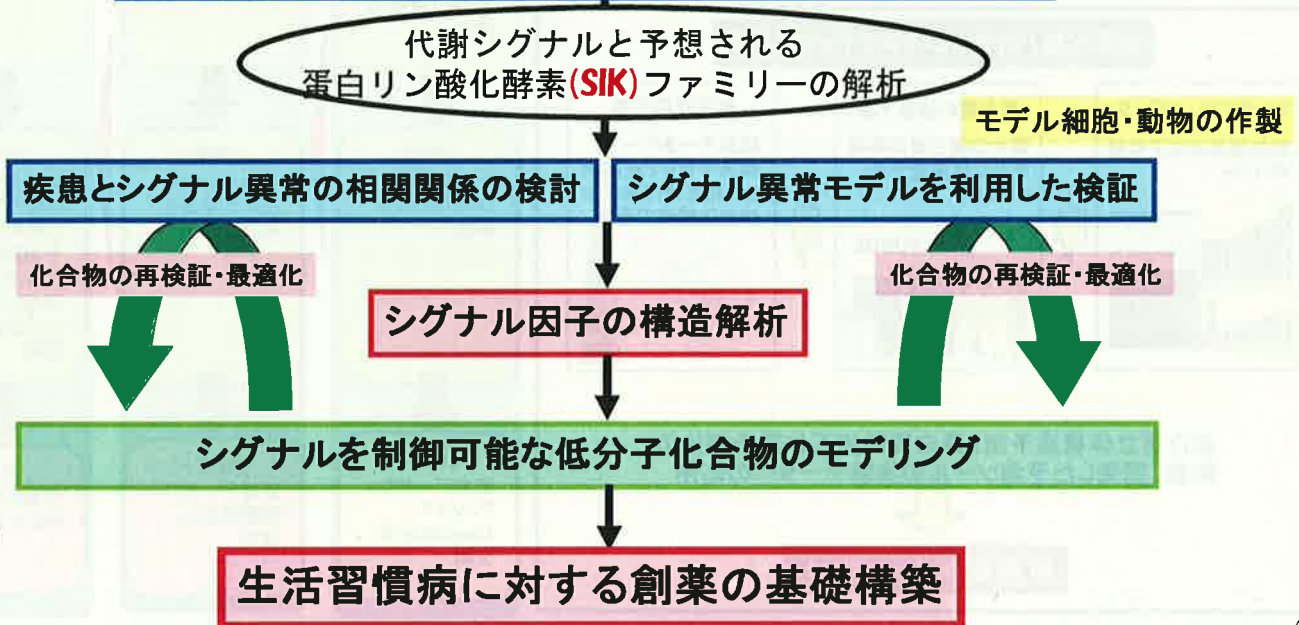
癌の早期診断、再発予測のマーカーの実用化を進める



# 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盤研究を行っている。平行して難病への応用も検討している。

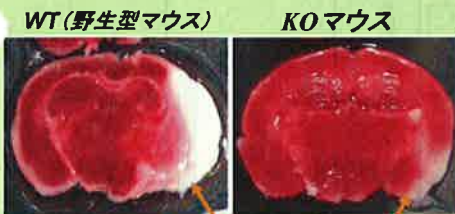
## 糖・脂質代謝に関与する臓器特異的なシグナル伝達因子の同定



## 神経変性難病克服のための創薬標的の同定 ～ SIK2 ノックアウトマウスによる研究～

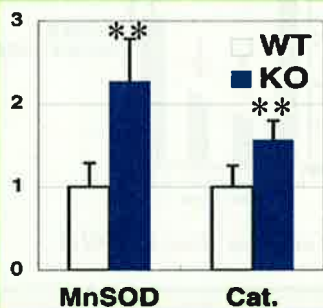
### 前年度までの成果

SIK2-KOマウスは脳梗塞に強い



死滅した神経

活性酸素除去分子の高発現

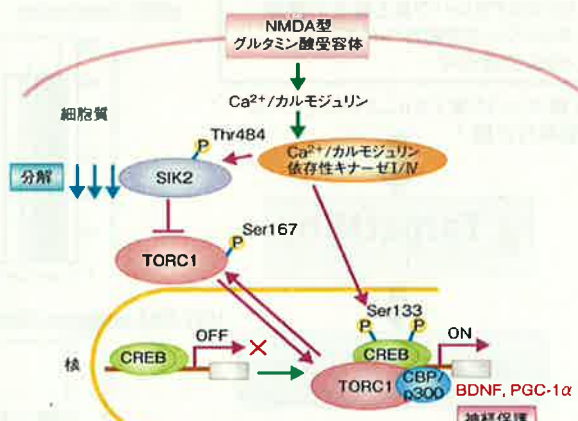


SIK2は毛色も決定している



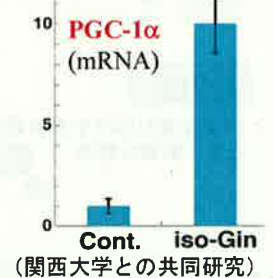
論文成果: *Pigment Cell Melanoma Res* 2010 23: 809-819

### 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)

### 天然物の評価



(関西大学との共同研究)

(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2010-146931  
特願2010-142601  
C化粧品会社が実用化試験中

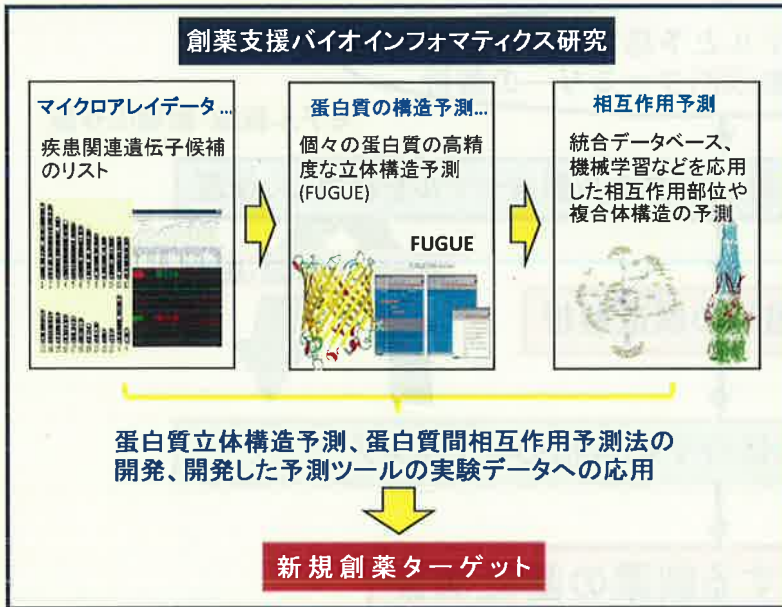
(結果) 脳梗塞後の神経変性におけるSIK2阻害の重要性を証明

Ca<sup>2+</sup>からCaMKIIを介するPGC-1α/BDNFの誘導が神経保護に重要である

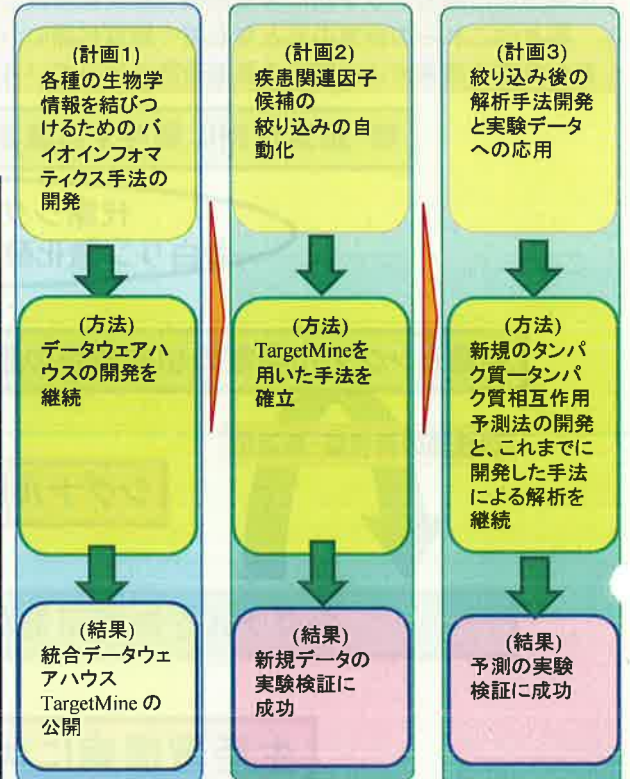
# 創薬支援バイオインフォマティクス研究

## 【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

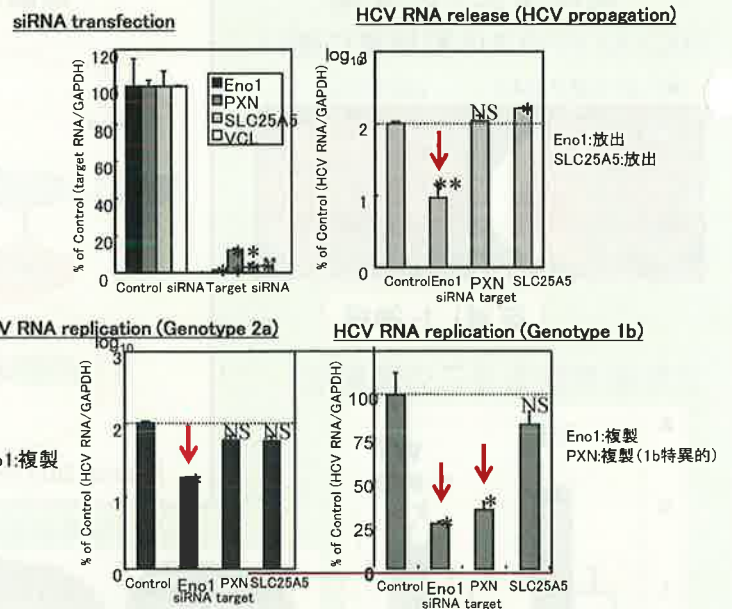


## H22年度の計画・方法・結果



58

## C型肝炎新規ターゲット候補の同定



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

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。

- 『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

共同研究者: 森石恒司(現山梨大)、松浦善治(阪大微研)

59



# 1. 基盤的技術研究

## (3) 難病治療等に関する基盤的開発

### (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。

### (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- $\alpha$ 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。

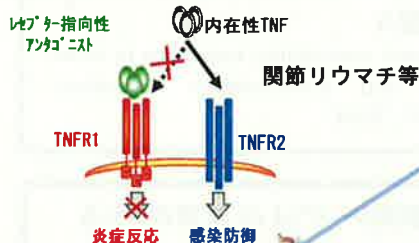
## 研究の特色・独創性

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W02005/066206A1, 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ノゴノストや、ワクチン開発を目指したアノゴノストの創製、たんぱく質の機能解析、病態解明を推進

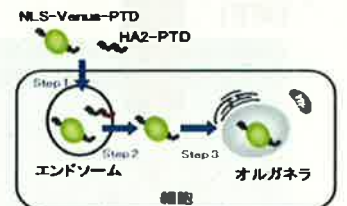


### DDSキャリア（ペプチド・ナノマテリアル）の創製と細胞内・体内動態制御技術の開発

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

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、ビタミンC60Nイリチン、三菱商事、船工連等

薬物治療の最適化に叶うオルガネラターゲット技術・ナDDSの確立を推進



MLS 核移行シグナル  
Step 1: PTDによる細胞内移行  
Step 2: HA2によるエンドソーム膜透過  
Step 3: MLS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

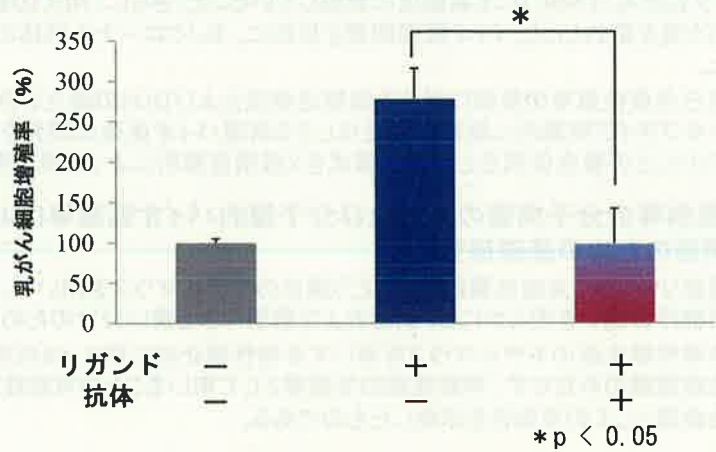
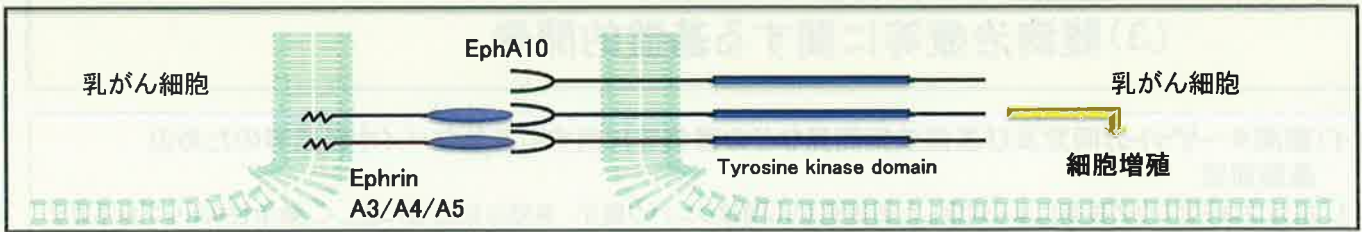
### 抗体プロテオミクス技術の開発

(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、アトリエクスプレス、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<sup>EX</sup>抗体の作製と乳がん細胞の増殖阻害効果

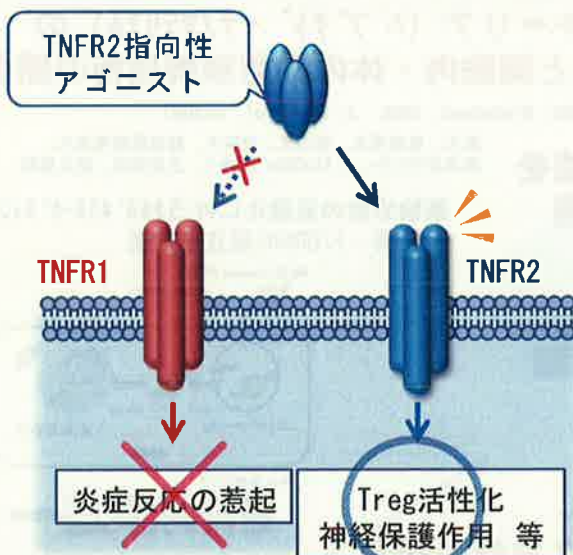


特許出願済: 特願2011-57029

**【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

# TNFレセプター2 指向性アゴニスト変異体

## < TNFR2指向性アゴニスト 変異体 >



TNFR2の選択的な活性化が自己免疫疾患に対する治療戦略になる

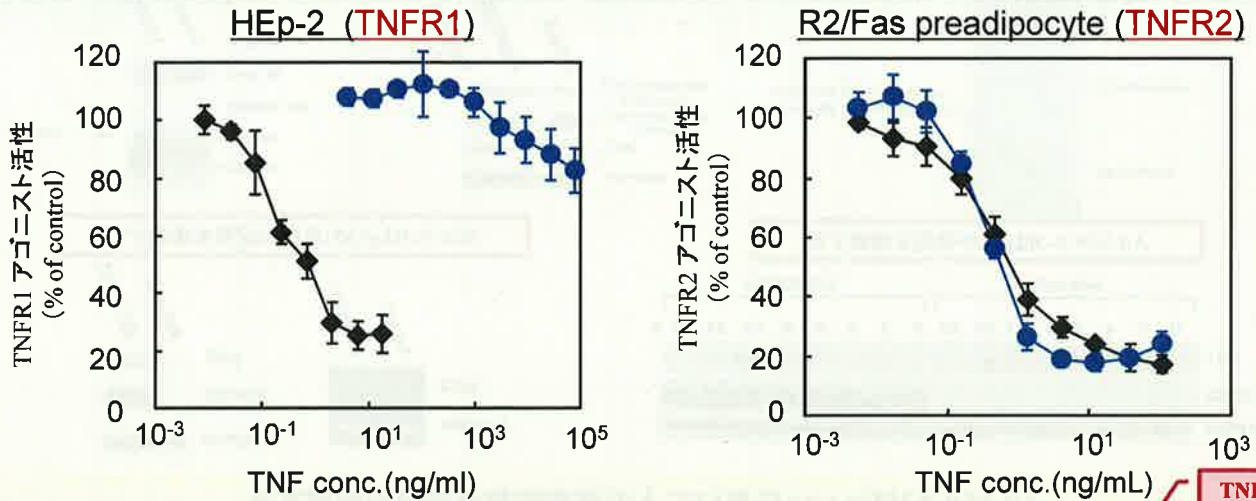
## <これまでの関連業績>

- ◆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



# TNFR2指向性アゴニスト (R2-7) の TNFR1及びTNFR2を介した活性の評価 (バイオアッセイ)



	TNFR1 (HEp-2)		TNFR2 (R2/Fas)		R2 / R1
	EC50 (ng/ml)	Relative (%)	EC50 (ng/ml)	Relative (%)	
◆ wtTNF	0.6	100.0	0.56	100.0	1.0
● R2-7	>1.0×10 <sup>5</sup>	<0.0006	0.51	110.0	1.8 × 10 <sup>5</sup>

TNFR2に選択的

**【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**

## サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究

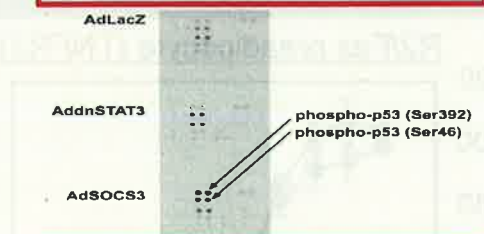
### 【研究のねらい】

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、SOCS3が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。
- 2) Ad-SOCS3は、ヒトの肺癌細胞の増殖抑制効果を示すことを明らかにした。
- 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は、IL-6以外のサイトカイン刺激でも発現が誘導されるほか、滑膜細胞の増殖を促進してVEGF産生を促進することを明らかにした。
- 4) プロテオミクスによる疾患組織特異的な癌細胞膜抗原の探索を行い、子宮内膜癌組織に高発現するProteinXを見出した。
- 5) 抗Protein X抗体は移植した子宮内膜癌細胞の増殖を抑制した。

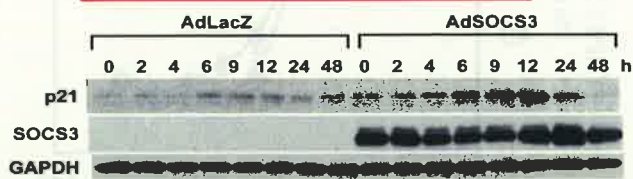
Ad-SOCS-3はp53の活性を増強する



SOCS-3はp53と直接会合する



Ad-SOCS-3はp21の発現を増強する

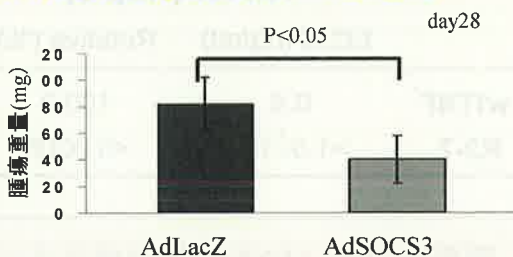
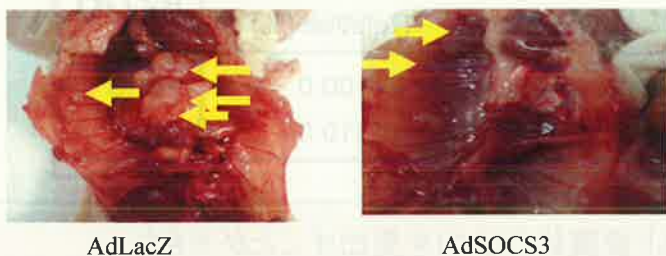


SOCS-3はp53の蛋白安定性を増強する

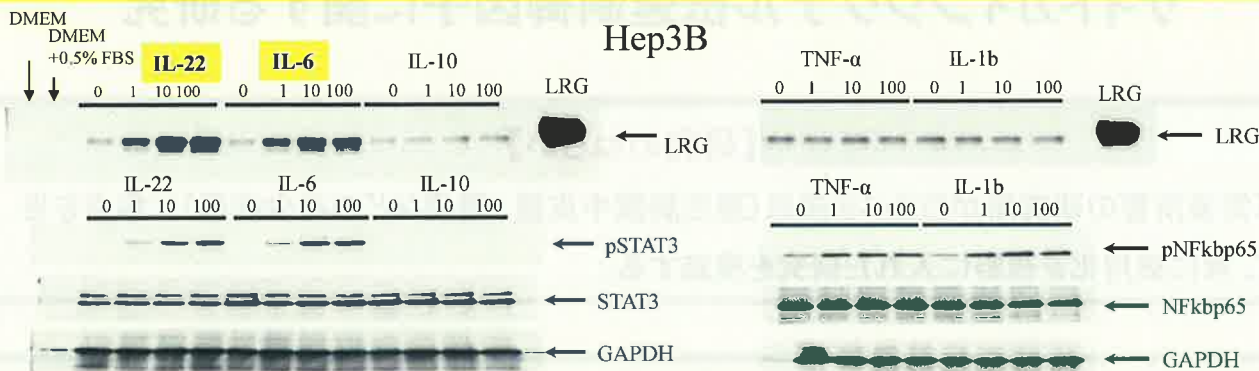


Ad-SOCS3はin vivoにおいて人の肺癌細胞の増殖を抑制する

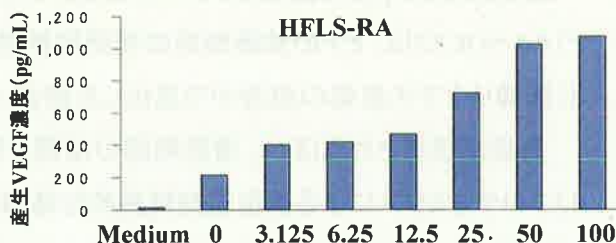
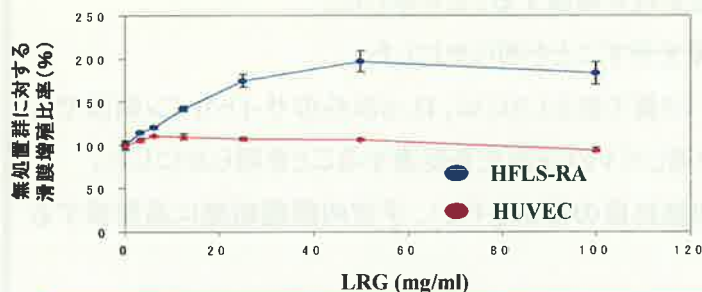
AdSOCS3;胸腔に人肺癌細胞を $1 \times 10^6$ 移植後、day7, 14, 21に $5 \times 10^7$ PFU投与、day28において腫瘍重量を測定



LRGはIL-6以外のサイトカインによっても発現が誘導される



LRGは滑膜細胞の増殖を促進し、VEGF産生促進作用を示す



LRGは細胞増殖、血管新生など炎症の形成に関与  
⇒ 抗体医薬品の標的タンパク質になる可能性あり

特許出願中、企業と抗体医薬品開発中



## 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



難病資源研究室、培養資源研究室、政策・倫理研究室

## 2. 生物資源研究 (1) 難病・疾患資源研究

### (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。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 DNA 120 件、血清 56 件、iPS 細胞 8 クロームの合計 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

- ・ 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、55 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。
- ・ 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

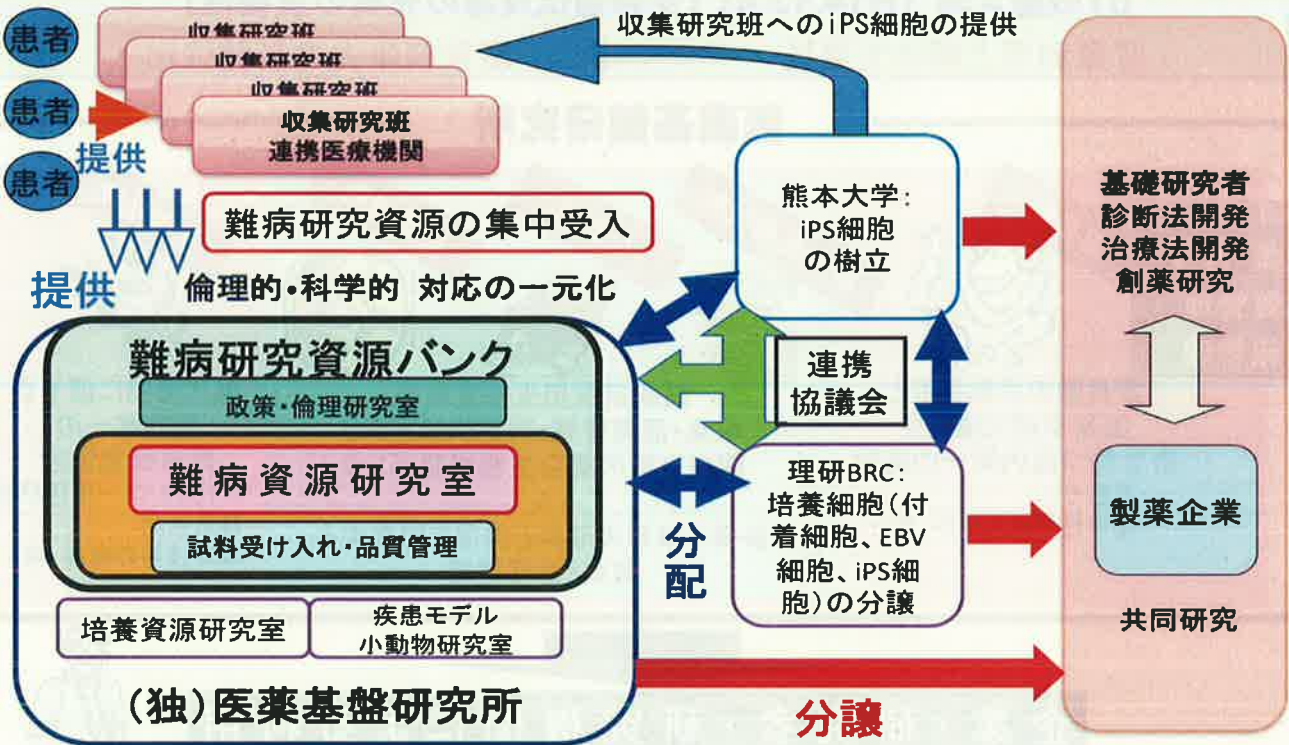
- ・ 今年度は、営利企業としてバイオバンク事業を展開するドイツの Indivumed 社の調査研究を行い、米国国立がん研究所と組んで採取試料の品質管理をしている理由が理解された。ただ、企業体とは言え、出資者の方針により収益を偏重しない方針で運営されており、英国バイオバンクの事例と酷似する。

#### 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。

# 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



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	
Pelizaues-Merzbacher病	—	—	3	
ミトコンドリア病	—	—	3	
計	120	56	8	184

### 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
  - ・ヌフ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、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公開した

### 生物資源業務に係る業績

#### 生物資源の提供に関する業績

年次目標3000アンプル

HSより分譲(細胞)

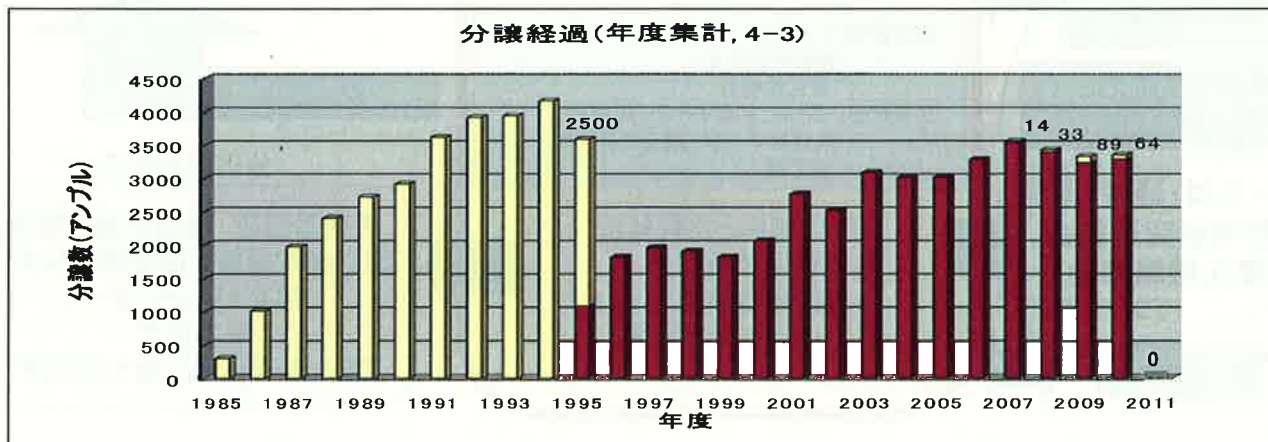
**3288アンプル**  
(H21:3238アンプル)

**年次目標は十分に達成！！**

基盤研より分譲(難病細胞) **14件30アンプル** 72万円  
(H21:10件35アンプル)

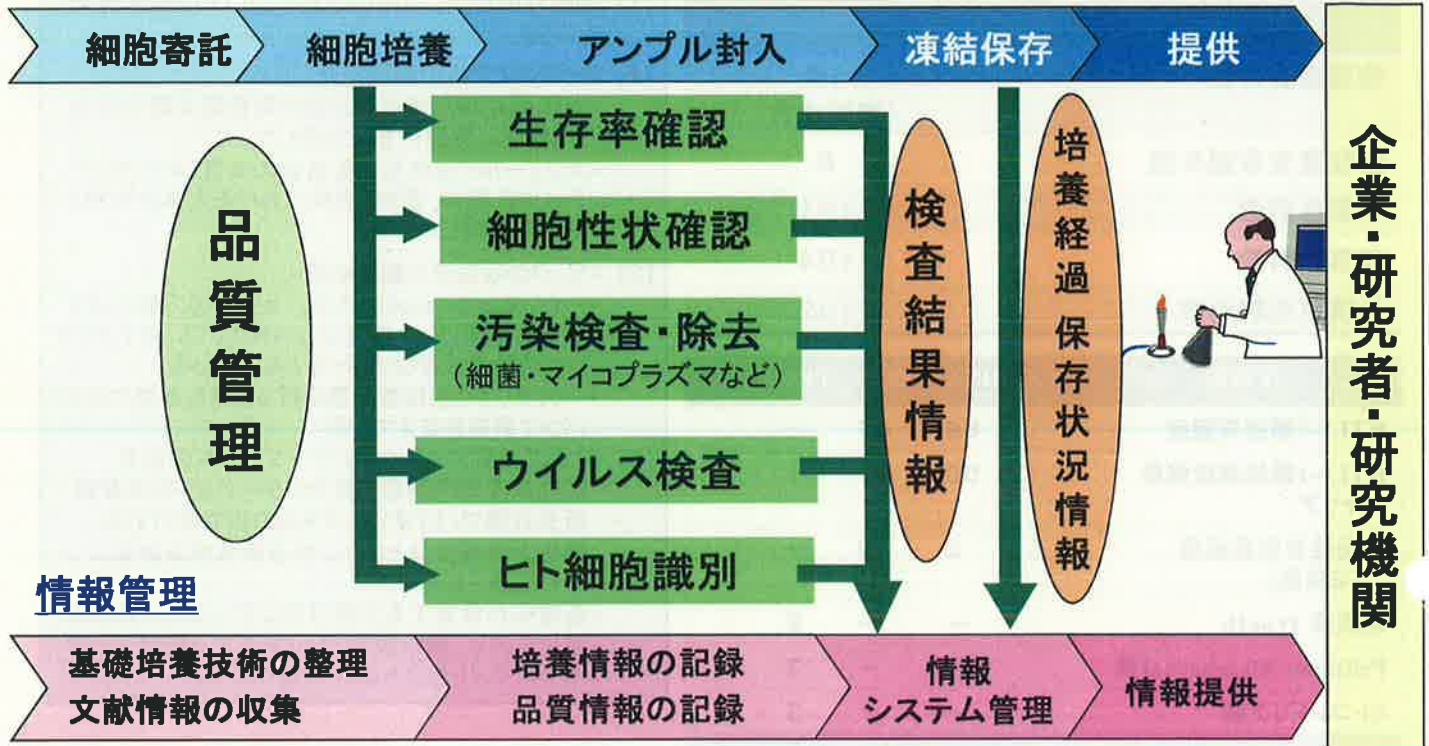
(ヒトiPS細胞) **18件34アンプル(企業:7件19アンプル)** 170万円  
(H21:28件54アンプル(企業:1件4アンプル))

⇒合計 190万円

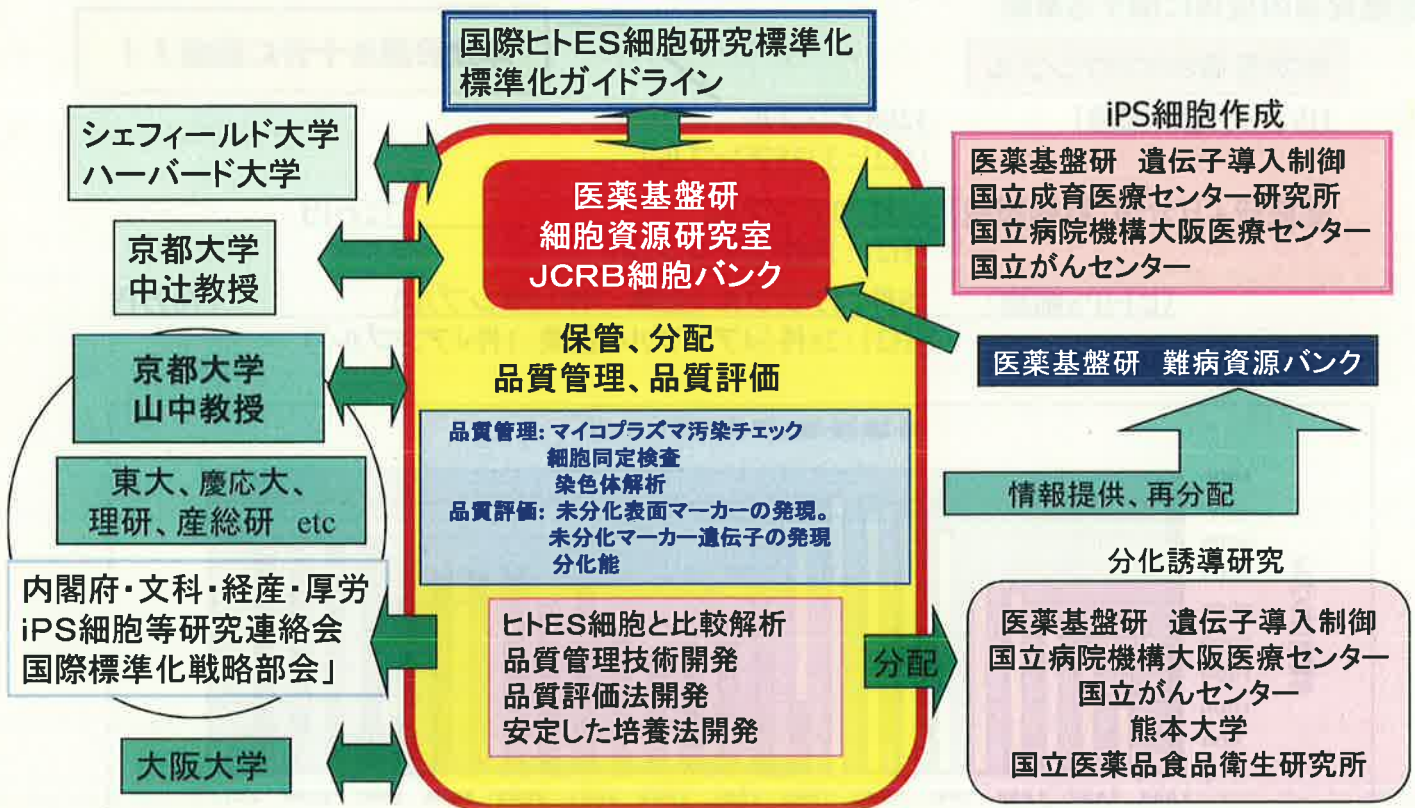


# 細胞資源の収集・供給、高度な品質管理体制の確立

## 細胞培養・保存管理



# 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





## 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、ヒトと同じくメスに多い(♀:♂=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劣勢遺伝子を発見、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殖工学技術の開発

- ・ 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年以上まえに凍結した5例のヒト腫瘍組織、胎児組織の再生・再移植に成功した。
- ・ 複数企業によるコンソーシアムである「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。また、医薬品等の次世代影響検出システムの確立のため、マイクロサテライト突然変異検出法を確立した。
- ・ 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」(リサーチトリ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。

## 本研究所における疾患モデル動物開発の特色ある点

成果

### (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

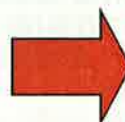
疾患モデル動物



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

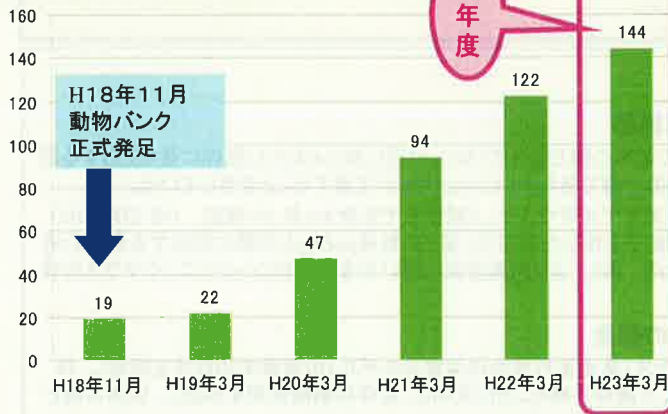


国民の  
健康維持推進へ

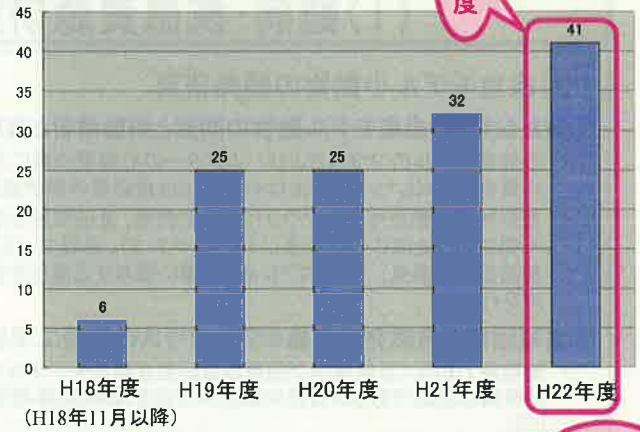
## 小動物資源の収集・供給、各種サービスの実施

成果

### 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

今年度  
約25%増  
(昨年度比)

78

## 難病・疾患モデル小動物の開発研究

成果

### ◎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)

### ◎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、腎疾患モデル、周産期疾患(別掲)

### ◎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)
- ⑧疾患モデルマウスの尿メタボローム解析(産総研)

79

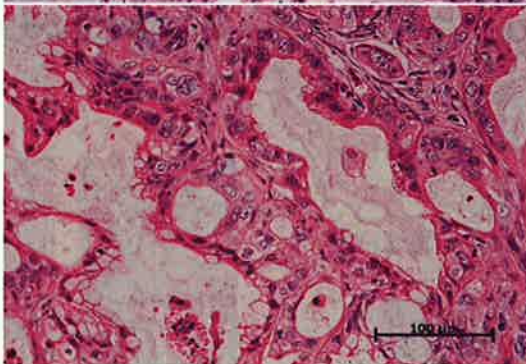
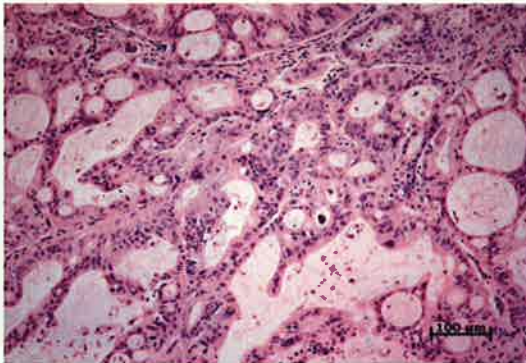


# ヒト組織の生きたままの (再生可能な) 永久保存法の開発

**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

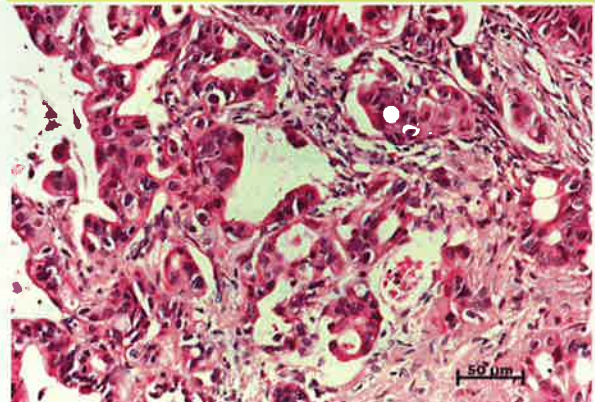


原発巣

→ **【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

### (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種類のエキスを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 Chinchilcima (Mutisia acuminata)のメタノール抽出エキスから、8種類の活性化化合物を単離し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%



## 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 $\mu$ g/ml	2種類
100 $\mu$ g/ml	1種類
200 $\mu$ g/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 Chinchileima (*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

## 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



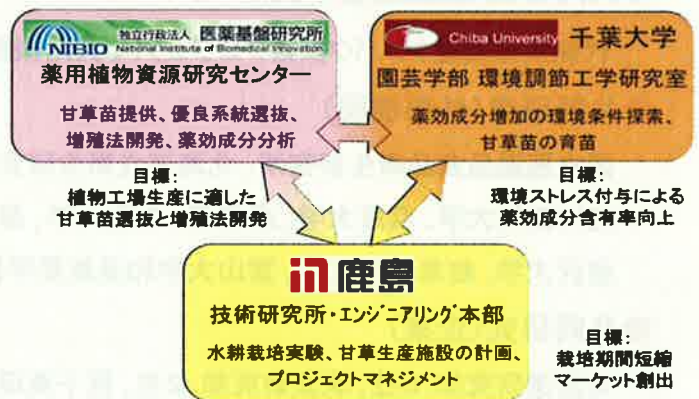
ゼネコン大手の鹿島は28日、漢方薬などに広く使われる薬用植物「」の水耕栽培システムの開発に成功したと発表した。国内使用量の100%を輸入に頼っているが、医薬品開発に有用な遺伝資源の国内確保に向けた一歩になりそうだ。

医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター（茨城県つくば市）が苗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「産業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くなり、根が課題だった。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肥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！！



#### 【300日 栽培の状況】



水耕栽培

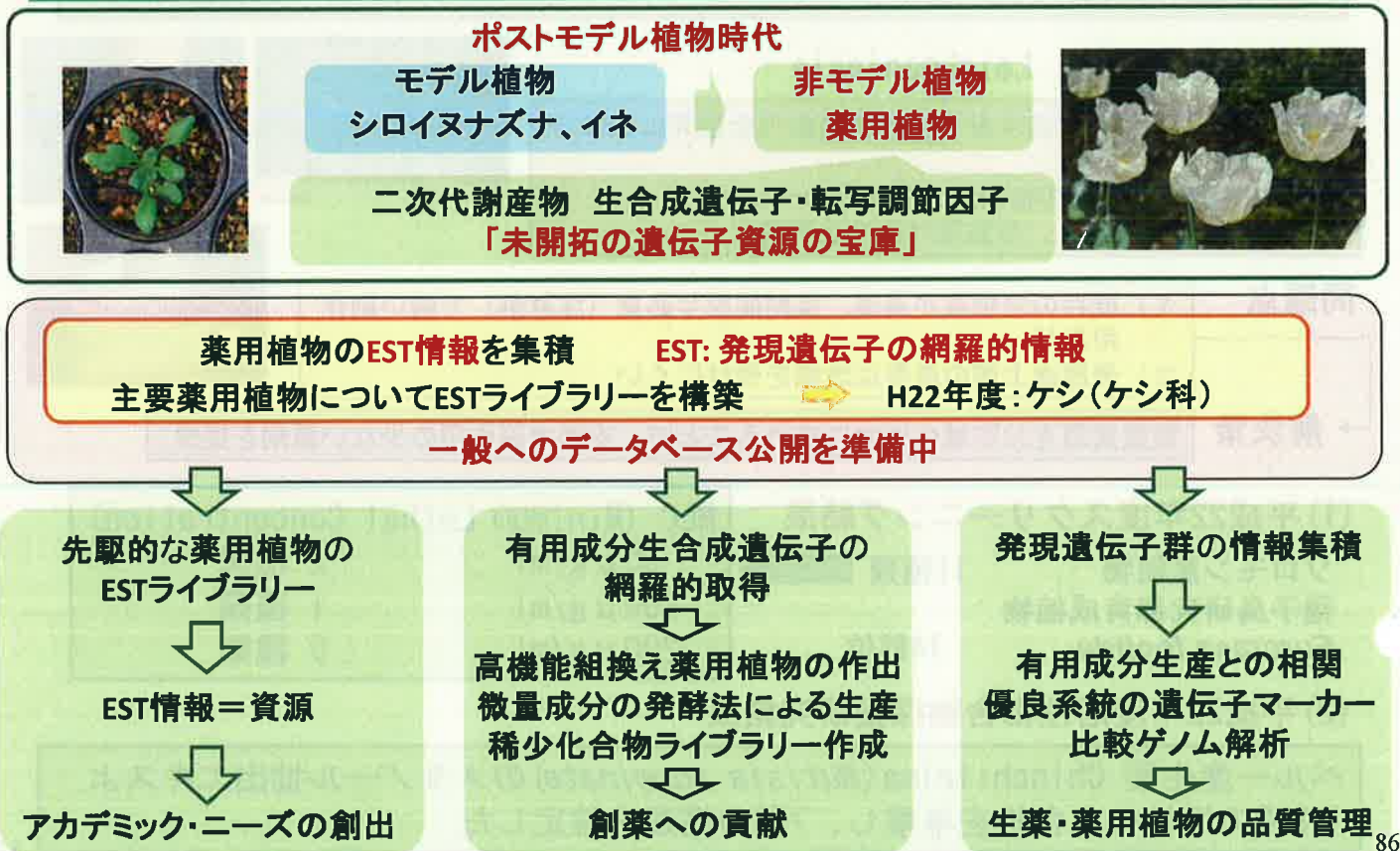
土耕(筒栽培)

☆上記のプレスリリース以降、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・基盤研)

- ①特願2010-250701「養液栽培システム及び養液栽培方法」
- ②特願2010-259700「カンゾウ属植物株及びカンゾウ属植物増殖方法」

## 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



86

## 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)

87



## 2. 生物資源研究 (3) 霊長類

### (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、191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ウイルス感染の影響を検討した。妊娠カニクイザルにワクチン株風疹ウイルス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ワクチン株風疹ウイルスを検出した。
- ・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



### 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

### 動物福祉への配慮

- 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

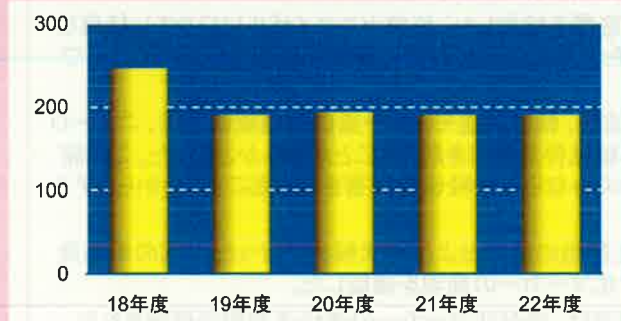
18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
192	199	342	401	508

離乳時におけるSRV/D非感染個体 (SPF) の抽出

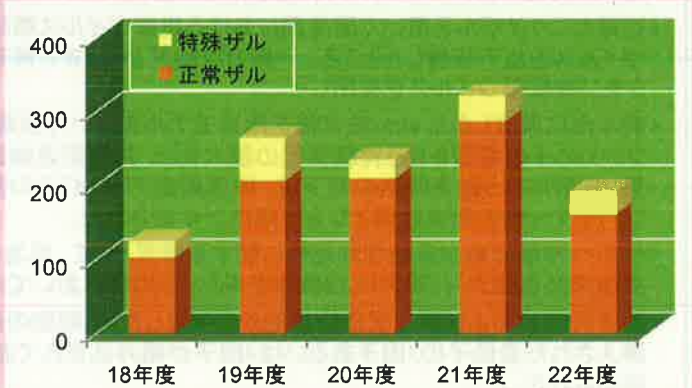
総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
107	10(9.3%)	97(90.7%)

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!!

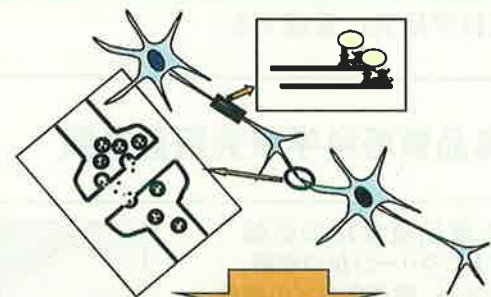
## Traffic Jam 仮説に基づく孤発性アルツハイマー病(AD)の病態機序解明と予防・治療薬の開発

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をターゲットした臨床試験のことがごとく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) 風疹ワクチンを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

(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	(-)	(-)	(+)

(A) 風疹ワクチンを接種した妊娠カニクイザルの胎児感染の検討  
(B) 胎児感染の認められた#001のPCR写真  
(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

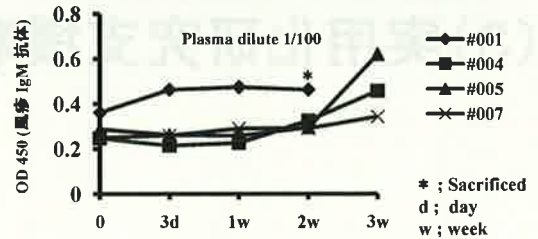
### 母体(解剖時)における風疹ワクチンの生体内分布

妊娠カニクイザル(母体)

	#001	#004	#005	#007
下顎リンパ節	(-)	(+)	(+)	(+)
腋窩リンパ節	(-)	(+)	(+)	(-)
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

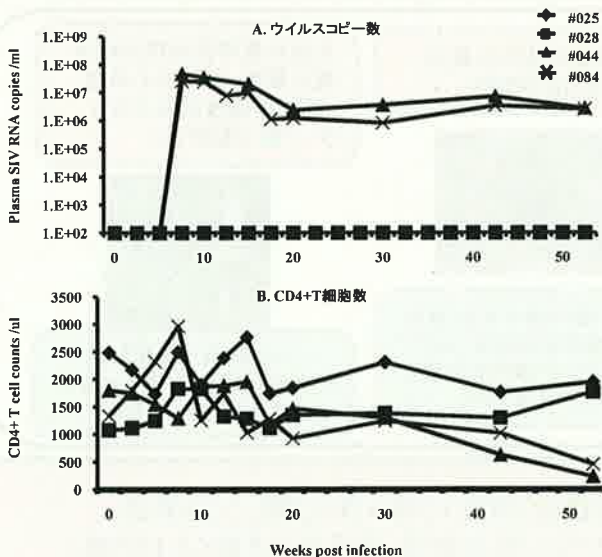
周産期における風疹ウイルスの胎児感染、ウイルスの生体内分布および免疫誘導が明らかとなった

# 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

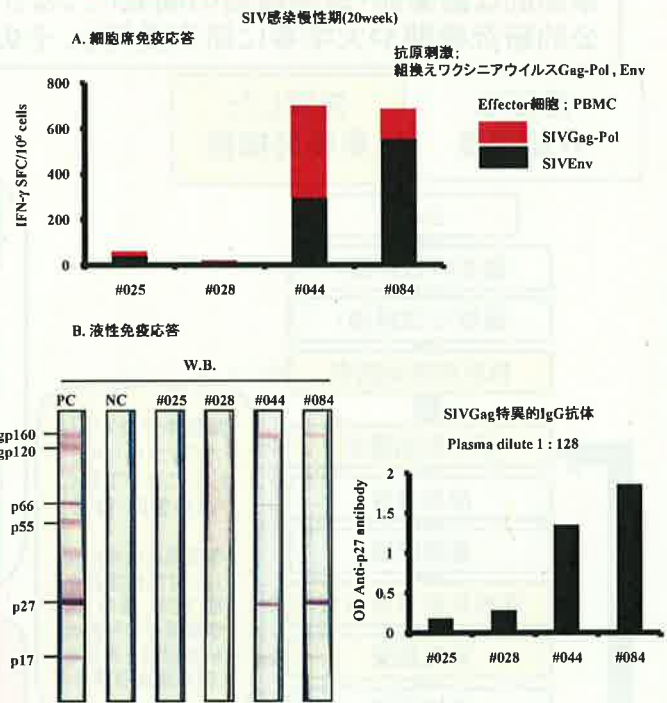
・サルエイズウイルス(SIV)のカニクイザルにおけるエイズモデル樹立の可能性を血漿中ウイルスコピー数、CD4+細胞の推移および慢性期における免疫誘導能により検討した。

### 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特異的な免疫応答



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

# 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

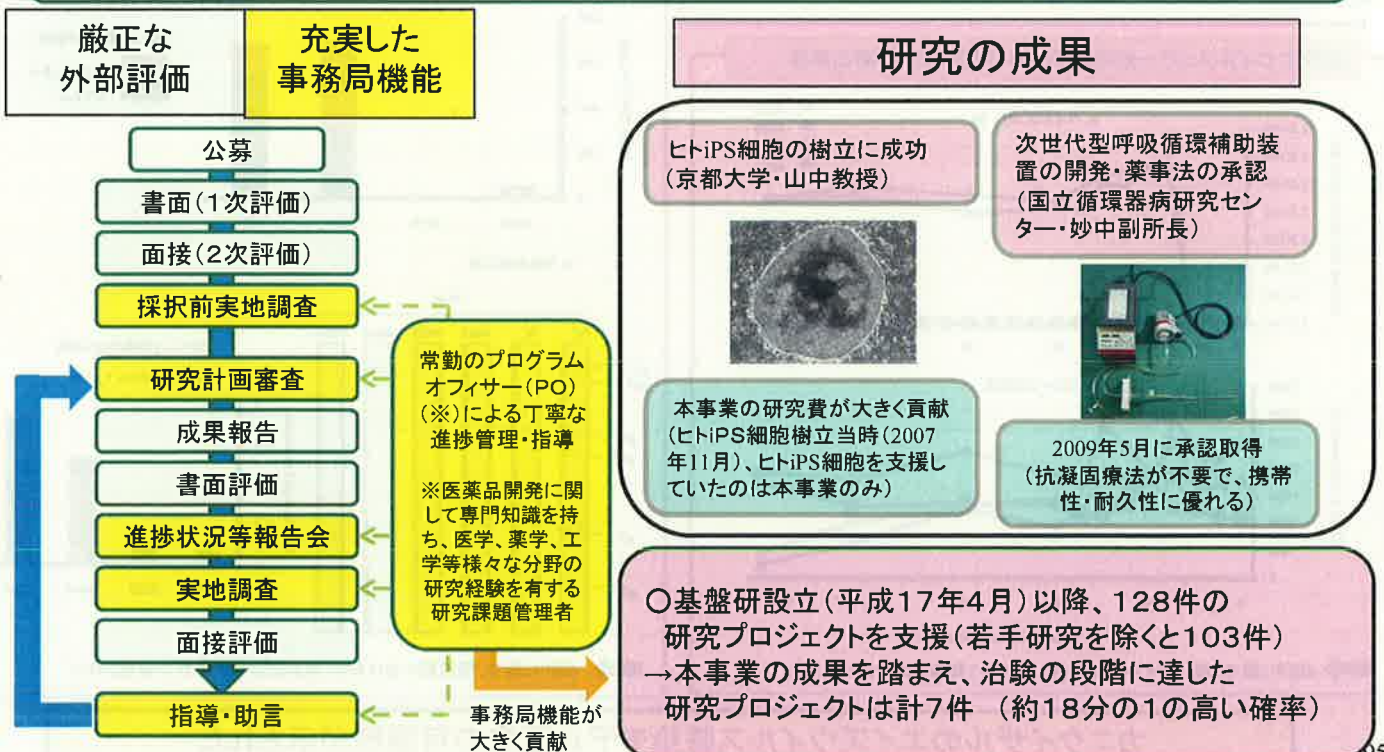
(1) 基礎研究推進事業

(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

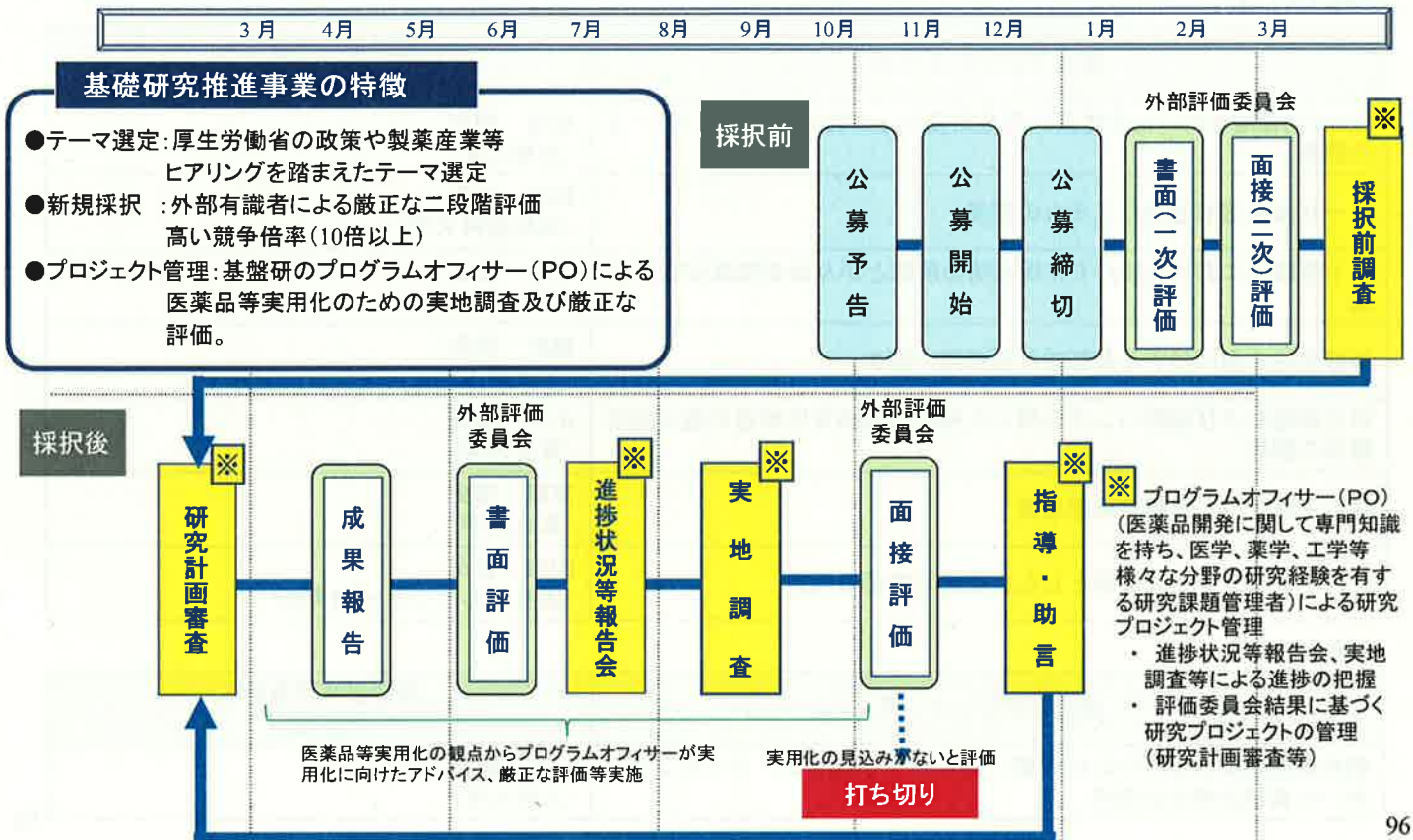
### 基礎研究推進事業

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





# 基礎研究推進事業の進捗管理



## 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)

98

## 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)

99



## 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)

100

## 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)

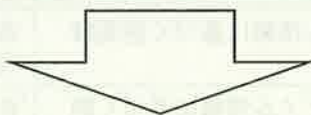
### 分野(3)②

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)

101

# 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」

- 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
- 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

- 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
- 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

102

## 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。

103



・医薬品等開発に向けた進捗状況例

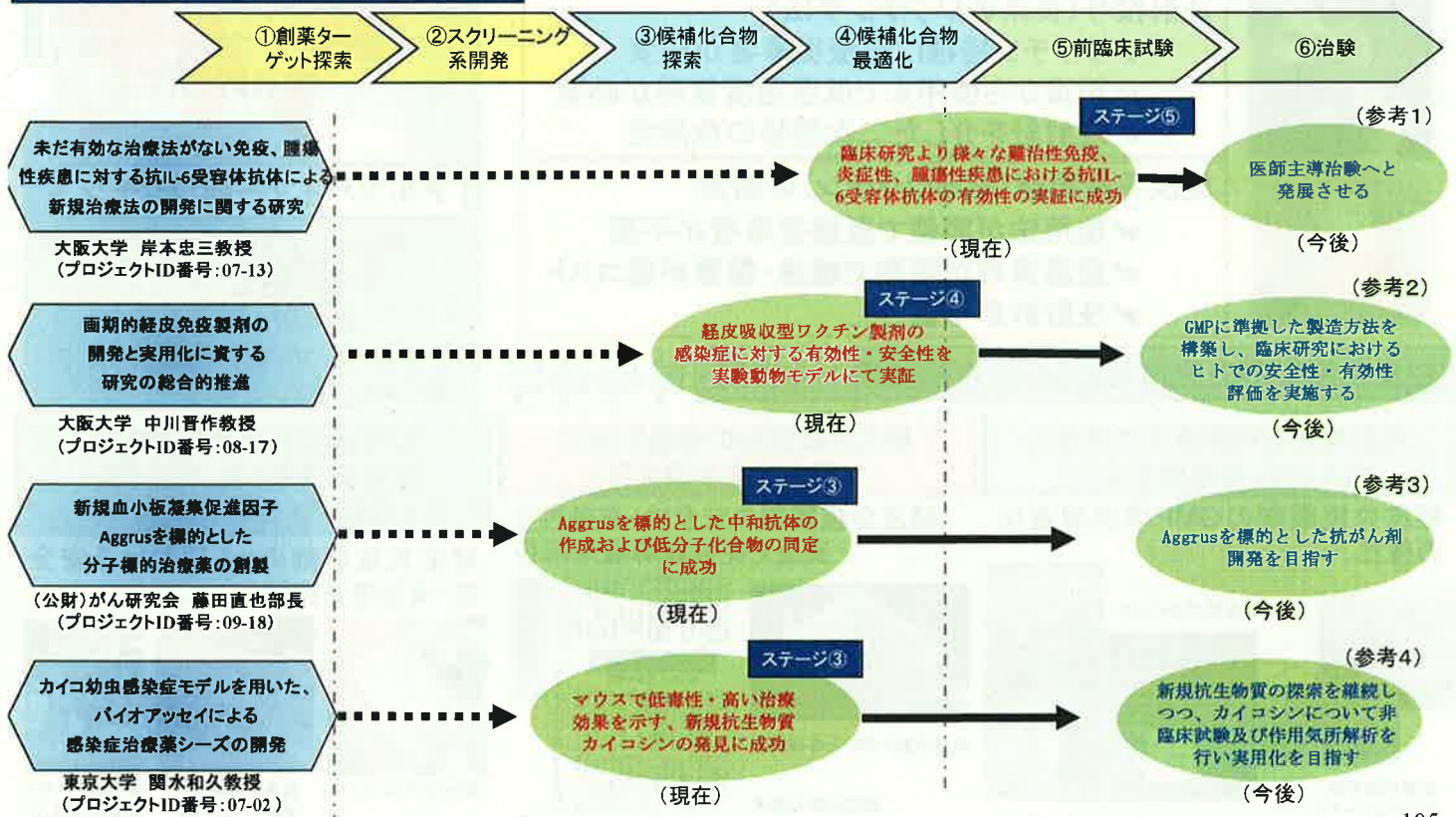
・採択研究課題の主な成果について

・治験の段階まで進んだ研究課題について

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



(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



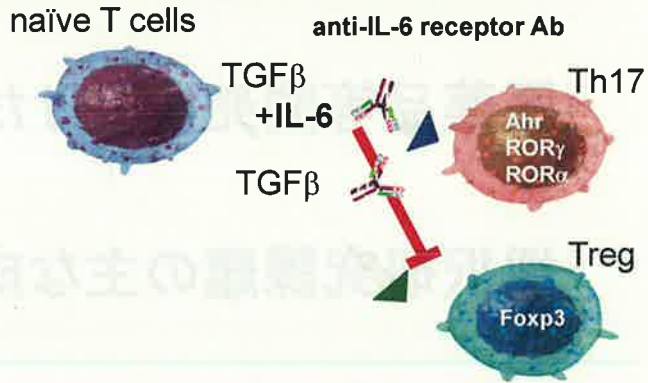
H20年4月に  
関節リウマチ  
若年性特発性関節炎に対する適応承認



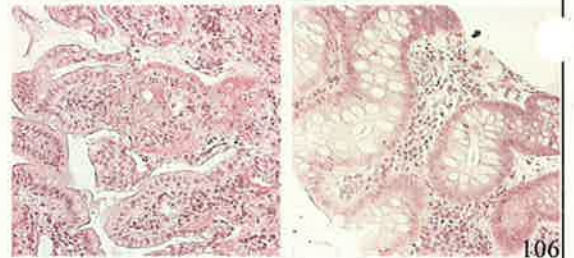
本研究においては、未だ有効な治療法がない免疫、腫瘍性疾患に対して、抗IL-6受容体抗体の

- ・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。

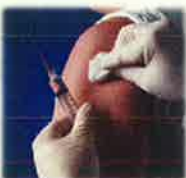
抗IL-6受容体抗体は、自己免疫疾患発症に関与するTh17/Tregアンバランスを是正する可能性がある。



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

経皮免疫製剤の実用化ならびに疾病治療への応用

感染症ワクチン

新型インフルエンザの世界的流行

WHO Websiteより

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



皮膚内溶解型  
マイクロニードル



親水性ゲルパッチ

経皮免疫製剤製造装置



実験動物を用いた各種試験

研究成果の報道



親水性ゲルパッチ



皮膚内溶解型  
マイクロニードル



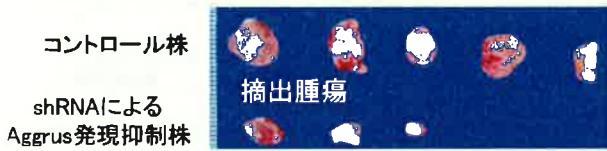
共焦点レーザー  
生体顕微鏡07



(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」

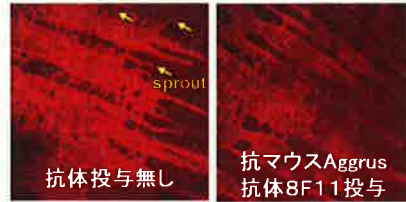
【研究概要】

(1) 胸膜中皮腫でのAggrus発現とがん進展



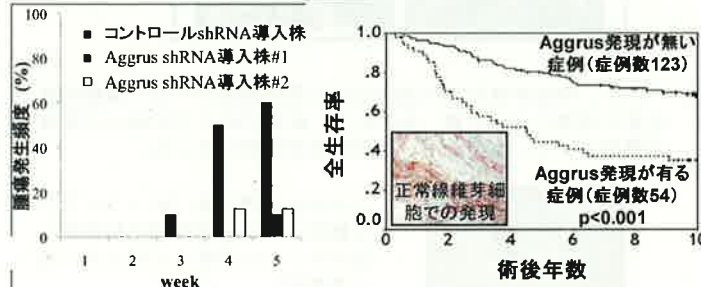
→ Aggrusは胸膜中皮腫の9割で発現し、shRNAで発現抑制するとがん進展が抑制される

(3) Aggrus分子のリンパ管新生への関与



Aggrus中和抗体投与により、新生リンパ管の出芽(sprouts)が抑制  
↓  
Aggrusは、リンパ行性転移にも関与している可能性が示唆

(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

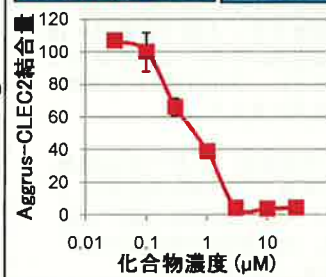


→ 肺がんの2割を占める肺扁平上皮がんの約半数にAggrusが発現。肺がんの6割を占める肺腺がん自体にはAggrus発現は殆ど認められないが、間質線維芽細胞にAggrus発現が認められ、このAggrusが肺腺がん生着率亢進と予後不良に関係

(4) Aggrusを標的にした中和抗体・低分子化合物の創製



Aggrus中和抗体の作製に成功  
→ 特許申請中  
さらに、そのキメラ化にも成功し、これら抗体を投与することにより、肺転移が抑制



Aggrus阻害低分子ヒット化合物325個を同定

↓  
2次スクリーニング、3次スクリーニングを進めると共に、誘導体の再アッセイにより、構造活性相関の情報を集積中

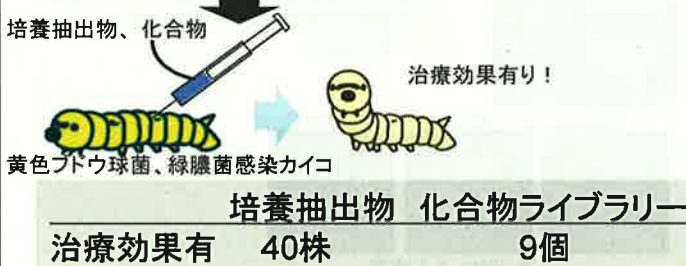
宿主Aggrus発現はがん増殖・進展に関与。Aggrus阻害剤は抗がん剤としても使用できる可能性有

(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



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

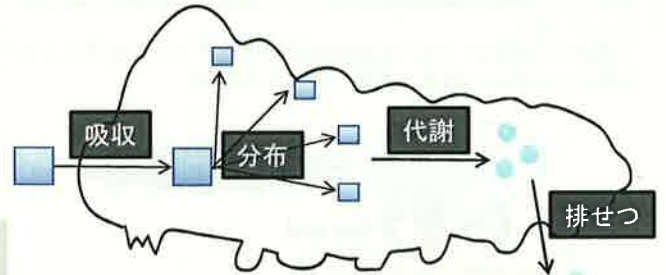
高い抗菌活性を示す新規化合物の合成に成功

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

○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製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。



(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)

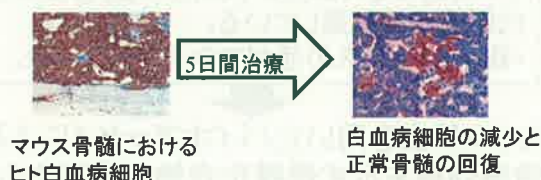
セマフォリン測定システム

○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)



マウス骨髄におけるヒト白血病細胞

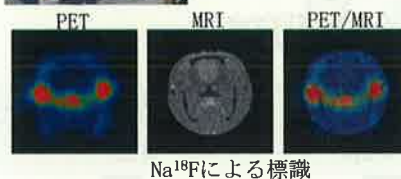
白血病細胞の減少と正常骨髄の回復

○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。



次世代型高速シーケンサー

(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)



○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

(※引用：日本製薬工業協会「てきすとぶつく製薬産業2011」)

基礎研究推進事業

質の高い研究課題の採択

長期間にわたる丁寧な進捗管理、指導助言

●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(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

確率：約18分の1という高い確率

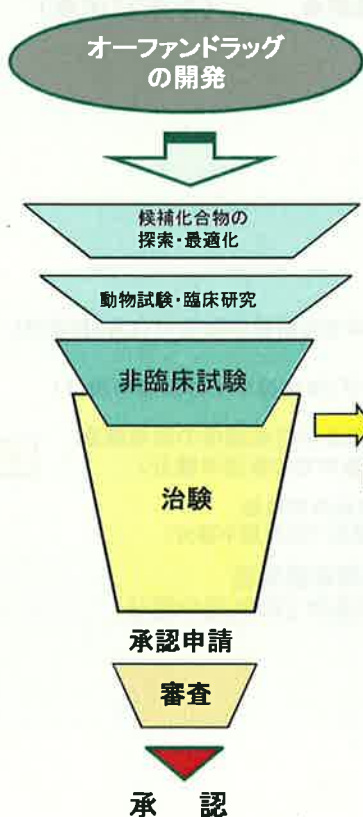
治験の段階まで進んだ研究課題

- ◆「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」  
(名古屋大学大学院医学系研究科・直江知樹教授)
- ◆「PD-1免疫抑制受容体シグナルの阻害による新規ガン治療薬の開発」  
(京都大学医学研究科免疫ゲノム医学・本庶佑教授)
- ◆「循環器疾患関連タンパク質・ペプチドをターゲットとした創薬による画期的な予防、治療法の開発」  
(国立循環器病センター研究所・寒川賢治所長)
- ◆「ゲノム抗体創薬によるガンと生活習慣病の統合的診断・治療法の開発」  
(東京大学先端科学技術センター・児玉龍彦教授)

- ◆「自己細胞移植による神経・筋肉変性疾患の根本的治療法の開発」  
(東北大学大学院医学系研究科・出澤真理教授)
- ◆「PI3キナーゼ(ホスファチジルイノシトール3キナーゼ)を標的とする分子標的薬の創製」  
(癌研究会癌化学療法センター分子薬理部・矢守隆夫部長)
- ◆「アスベストばく露による悪性中皮腫の分子基盤に基づく新治療法の開発」  
(東京大学医科学研究所・森本幾夫教授)

【平成23年3月末 現在】

希少疾病用医薬品等開発振興事業



オーファンドラッグとは

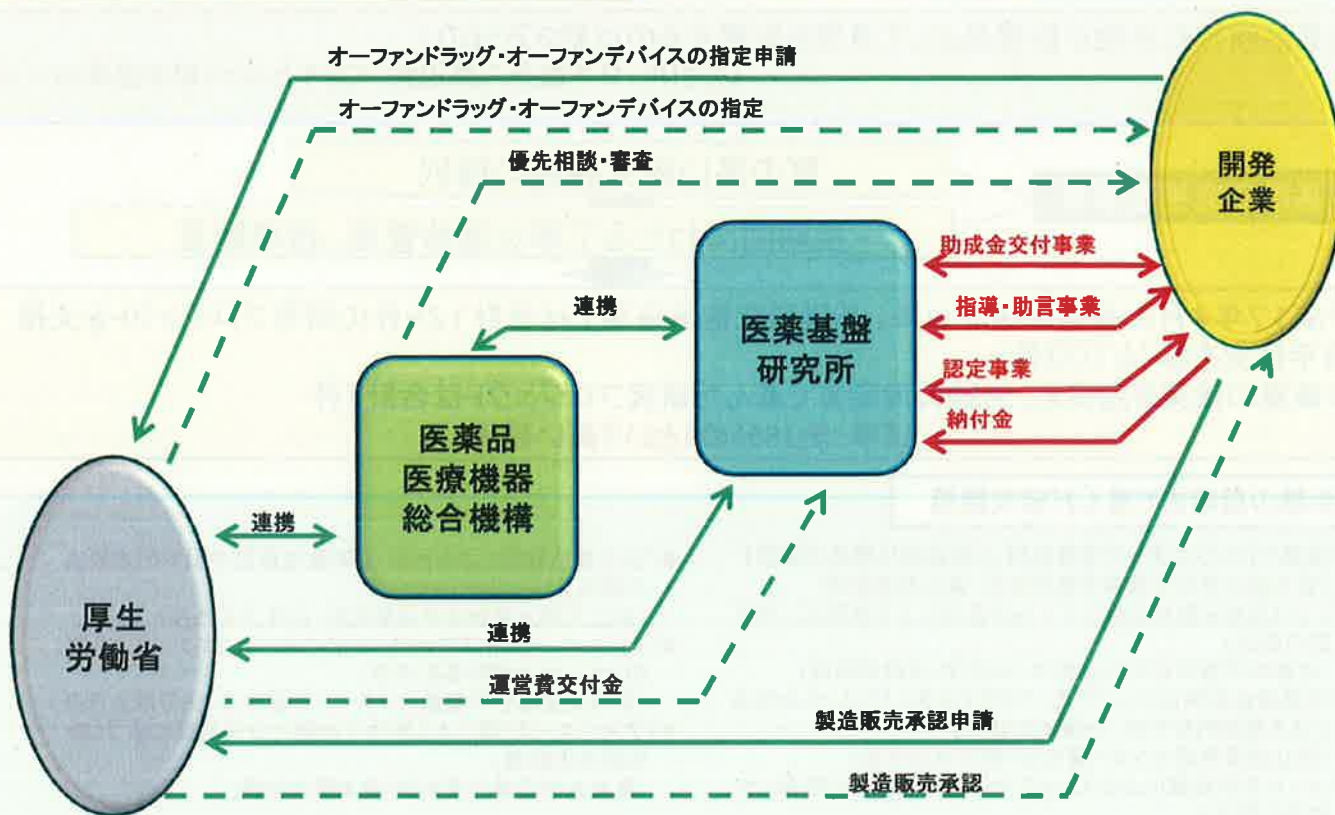
難治性疾患等を対象とする医薬品は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ない等のことから市場性が低いいため、企業の開発に対するインセンティブが働きにくく、なかなか開発が進みません。このように開発する(=生み育てる)企業(=親)がいない医薬品は、オーファン(=みなしご)ドラッグと称されています。このため、オーファンドラッグ・オーファンデバイスの研究開発促進制度が平成5年に創設され、国の支援により、研究開発が進められています。

- オーファンドラッグの指定申請(厚労省)
- 研究開発の助成金交付申請(基盤研)

オーファンドラッグ指定後の優遇措置

- 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(基盤研)
- ④ 研究開発に係る指導・助言(基盤研)
- ⑤ 税額控除に係る試験研究費の認定(基盤研)

# 事業のしくみ ~ 指定から製造販売承認まで ~



114

## 助成金交付事業のスケジュール

時期	内容	備考
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	(平成23年度)
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

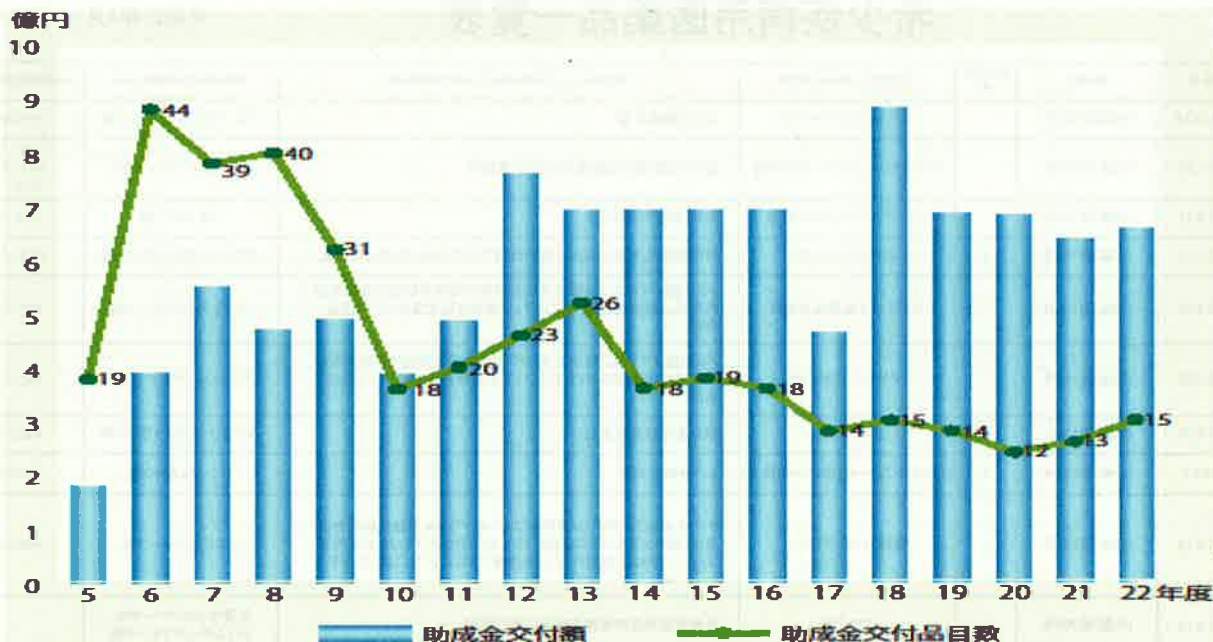
※ PO制度: 医薬品等の開発に特化した基盤研の専門スタッフの活用

115



## オーファンドラッグへの助成金交付状況

平成5年の制度発足以降の推移



116

## 指導・助言事業と認定事業

### 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

医薬基盤研究所は、オーファンドラッグとして厚生労働大臣から指定を受けた品目について、厚生労働省やPMDAと連携して、試験研究についてオーファンドラッグ開発企業等に対して指導・助言を行っています。

### 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

医薬基盤研究所は租税特別法に基づき、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基づき額の認定を行います。この認定を受けると、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%が控除の対象となります。平成22年度では6件の認定を実施しました。

117

# ホームページ等による公開

医薬基盤研究所 オーフアンドラッグ  検索

## 希少疾病用医薬品一覧表

平成23年4月1日現在

指定年度	指定日	指定番号	助成期間(年)	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた、予定される効能、効果又は対象疾病	指定を受けた申請者の名称	製造販売承認を受けた日
18	H18.12.14	(19薬)第194号		イデュルスルファーゼ	ムコ多糖症Ⅱ型	ジェンザイム・ジャパン㈱	H19.10.4
18	H19.1.25	(19薬)第195号		ダルナビル エタノール付加物	抗HIV治療薬の治療歴があるHIV感染症	ヤンセン ファーマ㈱	H19.11.22 H21.10.16 ※19
18	H19.2.27	(19薬)第196号		シルデナフィルクエン酸塩	肺動脈性肺高血圧症	ファイザー㈱	H20.1.25
18	H19.3.23	(19薬)第197号	3	SB-497115-GR	慢性型特発性血小板減少性紫斑病における血小板減少の改善	グラクソ・スミスクライン㈱	H22.10.27
18	H19.3.23	(19薬)第198号		ニロチニブ塩酸塩水和物	メシル酸イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ノバルティスファーマ㈱	H21.1.21
18	H19.3.23	(19薬)第199号		ダサチニブ水和物	メシル酸イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	プリストル・マイヤーズ㈱	H21.1.21
19	H19.5.16	(19薬)第200号	3	ambrisentan	肺動脈性肺高血圧症	グラクソ・スミスクライン㈱	H22.7.23
19	H19.6.5	(19薬)第201号	1	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅶ型	アンジェスMG㈱	H20.3.28
19	H19.9.13	(19薬)第202号	1	塩酸サプロブテリン	テトラヒドロピオブ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(テトラヒドロピオブ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㈱	H20.7.16
19	H19.9.13	(19薬)第203号		FTY720	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制	三菱ウェルファーマ㈱ ノバルティスファーマ㈱	-
19	H19.11.26	(19薬)第204号		ラルテグラビルカリウム	HIV-1感染症	萬有製薬㈱	H20.6.24

118

## 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

## オーファン助成金交付実績

平成23年3月31日現在

### 平成22年度助成金交付状況

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)

119



# 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

## オーファン助成金交付後の開発状況

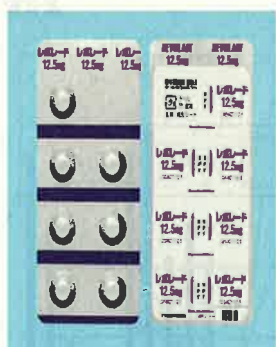
(平成21、22年度に製造販売承認を受けたオーファンドラッグ・オーファンデバイス)

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%	<p>&lt;適応菌種&gt;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)</p> <p>&lt;適応症&gt;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</p>	東亜薬品(株)
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(株)
22	ヴォリブリス錠2.5mg	肺動脈性肺高血圧症	グラクソ・スミスクライン(株)
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。	(株)サンメディカル技術研究所

120

# 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

## 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)



(資料提供) 平成22年度11月9日  
 厚生労働省  
 独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
 大塚府本町三丁目6番7-6-0  
 研究振興部 希少疾病用医薬品開発振興課  
 大学・科学振興クラブ  
 大塚府本町三丁目6番7-6-0  
 総務企画部 電話 072-641-9904

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  
 新薬の承認を受けました！！  
 —新型インフルエンザ(H5N1)ワクチン—  
 —慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬—

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(大阪府茨木市、以下「基盤研」といふ)では、設立当初(平成7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ドラッグ2社が新薬(希少疾病用医薬品)として承認(製造販売承認)を受けましたので、お知らせいたします。

1 慢性特発性血小板減少性紫斑病<sup>※1</sup>治療薬  
 ①製 名 レボレード錠12.5mg、レボレード錠25mg  
 ②製 名 株式会社グラクソ・スミスクライン  
 ③承認日 平成22年10月27日  
 ④効能・効果 慢性特発性血小板減少性紫斑病  
 ⑤製造販売業者 グラクソ・スミスクライン株式会社  
 ⑥オーファンドラッグ指定番号(厚生労働省)  
 (1)薬機部197号(平成19年3月23日指定)  
 (2)薬機部197号(平成19年3月23日指定)  
 ⑦指定時の名称 SB-497115-GR  
 ⑧基盤研による助成金交付年度 平成19、20、21年度

2 新型インフルエンザ(H5N1)ワクチン  
 ①製 名 沈降インフルエンザワクチン(H5N1)「化血研」  
 ②製 名 生物学的製薬(株)化研インフルエンザワクチン(H5N1) 株  
 ③承認日 平成22年10月27日  
 ④効能・効果 本剤は、新型インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。  
 ⑤製造販売業者 一般財団法人化学及血清療法研究所  
 ⑥オーファンドラッグ指定番号(厚生労働省)  
 (1)薬機部187号(平成18年6月9日指定)  
 ⑦指定時の名称 沈降インフルエンザワクチン(H5N1)  
 ⑧基盤研による助成金交付年度 平成18、19年度



121

# 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

# 平成22年度に製造販売承認を受けた オーファンドバイスから(報道発表資料)

(同時製作者)  
厚生労働省  
厚生自民党クラブ  
本町記者会  
大学・科学記者クラブ  
大阪府産業記者会

平成22年12月10日  
国立公衆衛生院  
大阪府茨木市鈴鹿あさき7-6-8  
研究開発部 希少疾病用医薬品開発振興課  
電話：075-641-9804  
転送先：075-641-9832

**NIBIO**

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(オーファンデバイス)が  
医療機器の承認を受けました！！  
— 植込み型補助人工心臓 EVAHEART —

国立公衆衛生院医薬品開発研究所(大阪府茨木市、以下「基盤研」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\*\*を有象とした「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、「事業で支援したオーファンドラッグ(製品)が厚生労働省より医療機器としての承認(薬事法の製造販売承認)を受けましたので、お知らせいたします。

植込み型補助人工心臓システム\*\*  
○製品名 植込み型補助人工心臓 EVAHEART  
○一般名 植込み型補助人工心臓システム  
○承認日 平成22年12月8日  
○使用目的 本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法で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、心臓移植までの橋渡しとして使用される。  
○製造販売業者 株式会社サンクティオの法務研究所  
○オーファンドラッグ指定番号(厚生労働省)(19種)第13号(平成19年7月6日指定)  
○指定時の名称 植込み型補助人工心臓システム  
○承認による助成金交付年度 平成19、20年度

※1 オーファンドラッグとは  
薬用性医薬やエイズ等の医薬品、植込み型補助人工心臓等の医療機器は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことから研究開発投資の回収が困難なため、開発がなかなか進まないのが現状です。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、医療機器のことをオーファンデバイスと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込み型補助人工心臓



# 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

# 納付金徴収事業

## 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。)

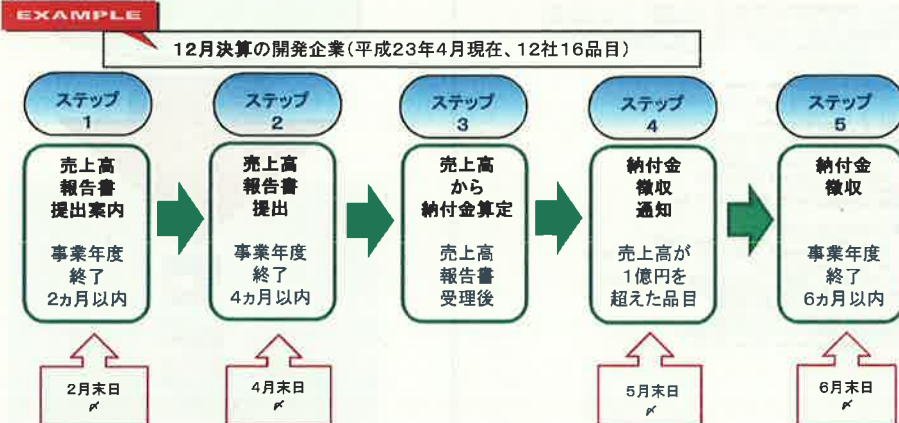
$$\text{納付金} = (\text{売上高} - 1 \text{億円}) \div 100$$

但し、売上高が1億円以下の場合、納付金は0円とする。

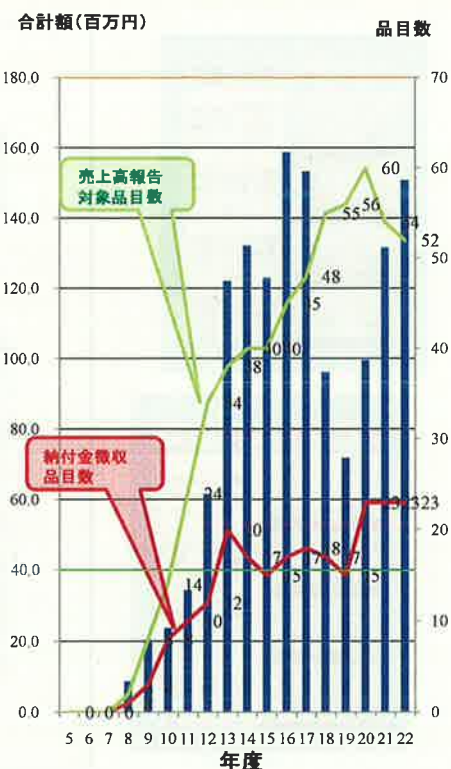
## 徴収期間

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



## 納付金徴収額の推移

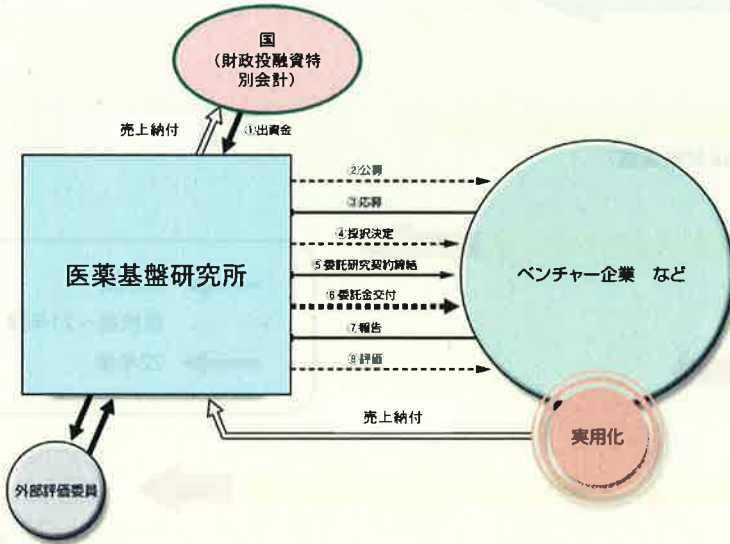




# 実用化研究支援事業

◆ 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21年度より、繰越欠損金の拡大を抑えるべきとの指摘を踏まえ、新規案件の採択を休止している。

- 平成16年度から平成22年度までに19件に委託
- 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
- 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
- 医薬品の開発には長期間を要するため、研究期間中は収益が出ず、委託費相当額が自動的に欠損金として計上される仕組みとなっており、平成22年度末で65億4千9百万円の繰越欠損金が計上されている。



## 採択件数

- 平成16年度 5件  
転写因子NF-κBを制御する核酸医薬品のアトピー性皮膚炎治療薬としての開発 他
- 平成17年度 3件  
間葉系細胞を用いた骨再生材料の開発 他
- 平成18年度 4件  
論理的分子設計に基づく難治性肺疾患治療薬の開発 他
- 平成19年度 4件  
5-HT3受容体パーシャルアゴニストの過敏性腸症候群治療薬としての開発 他
- 平成20年度 3件  
免疫制御技術を用いた新規免疫抑制剤の開発 他

## 事業の成果

委託期間中又は委託期間終了後に治験開始に至ったもの13件  
 これまで、平成21年度に収益が得られた案件を1件確保した。  
 (750万円)

124

## 実用化研究支援事業の流れ

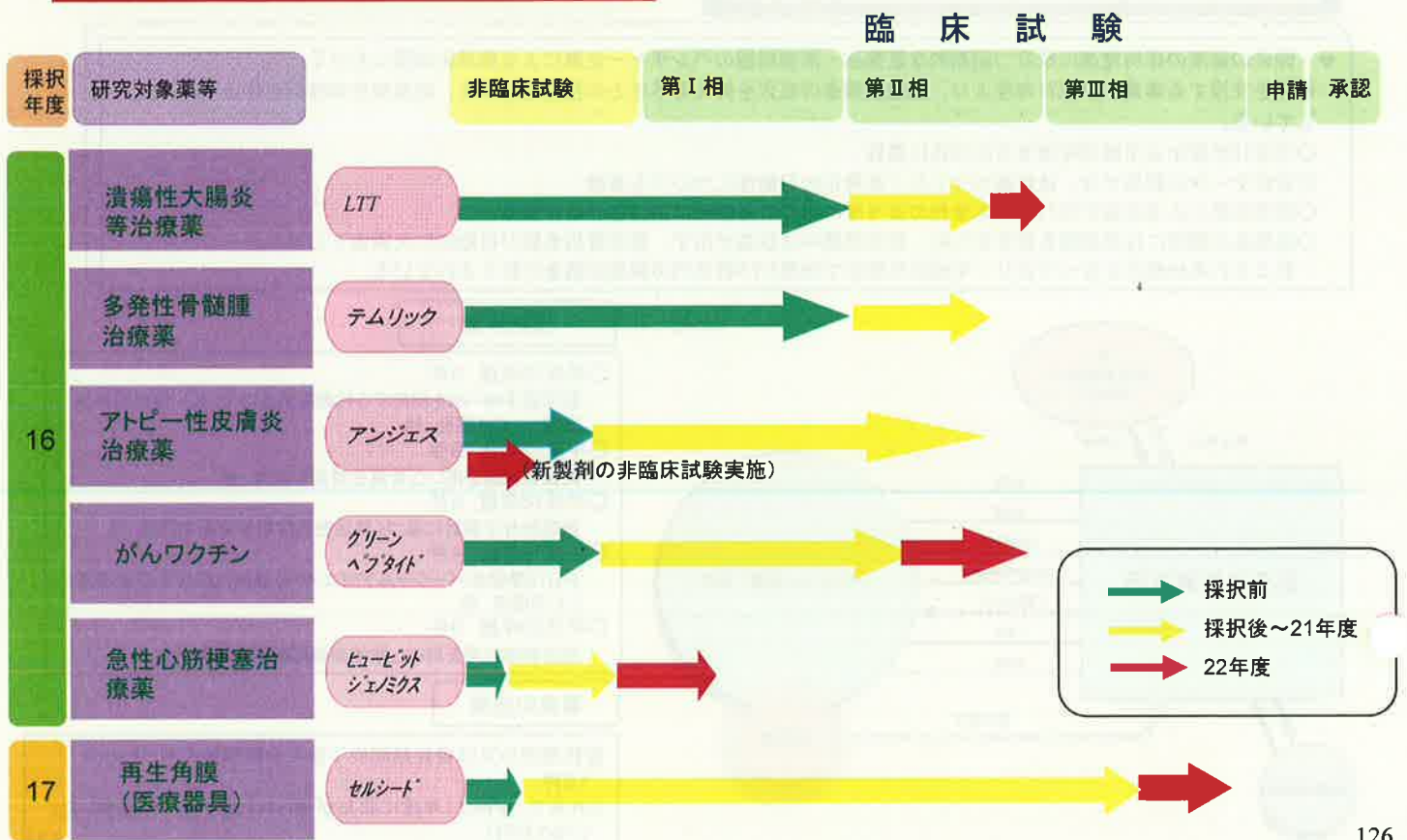


この他、

- ・進捗状況に応じたアドバイス、相談受付、専門家の紹介(随時)。
- ・収益が得られた際に、当所への納付額を確定させ、事業者から納付を受ける。

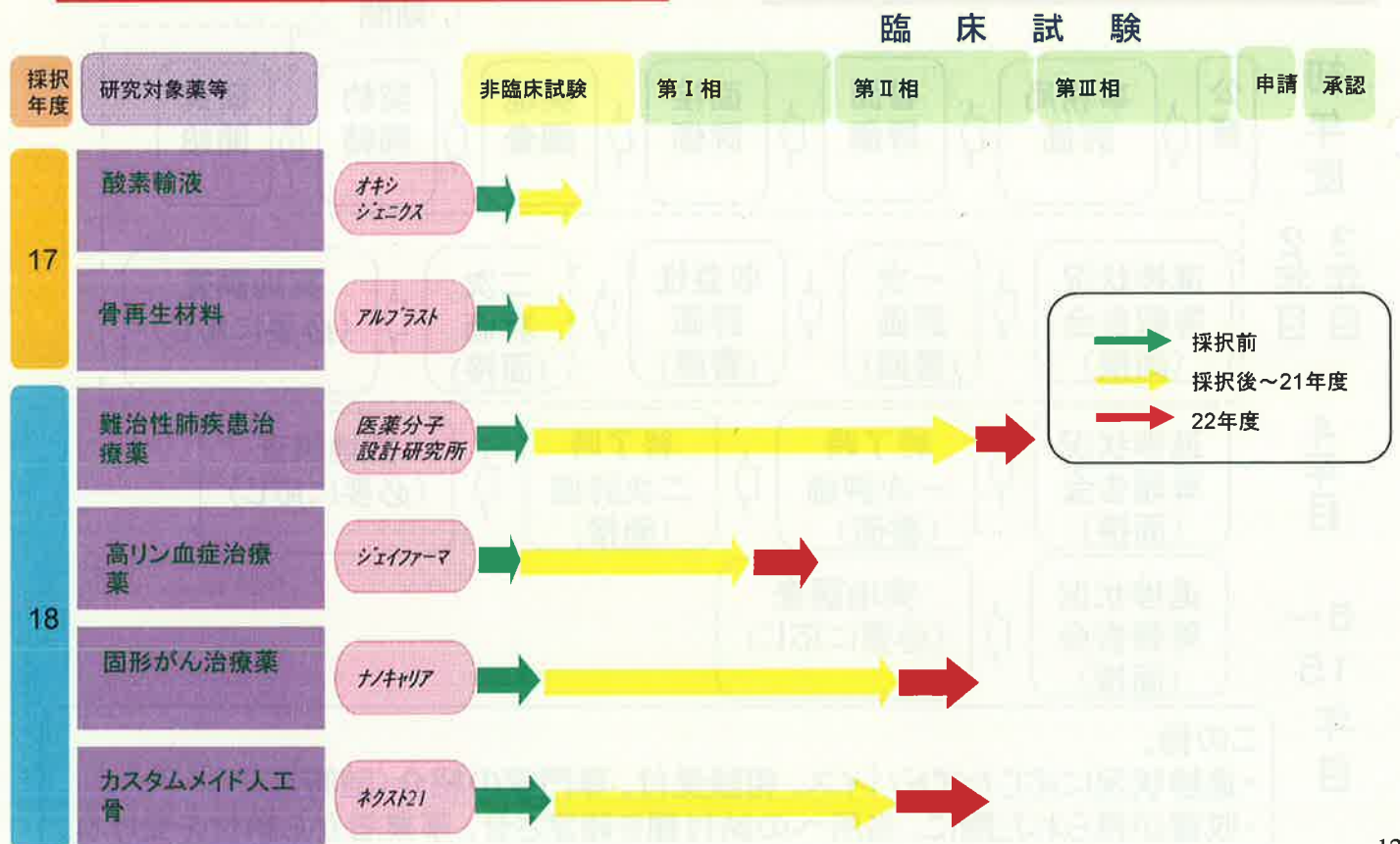
125

# 実用化研究支援事業採択案件 1



126

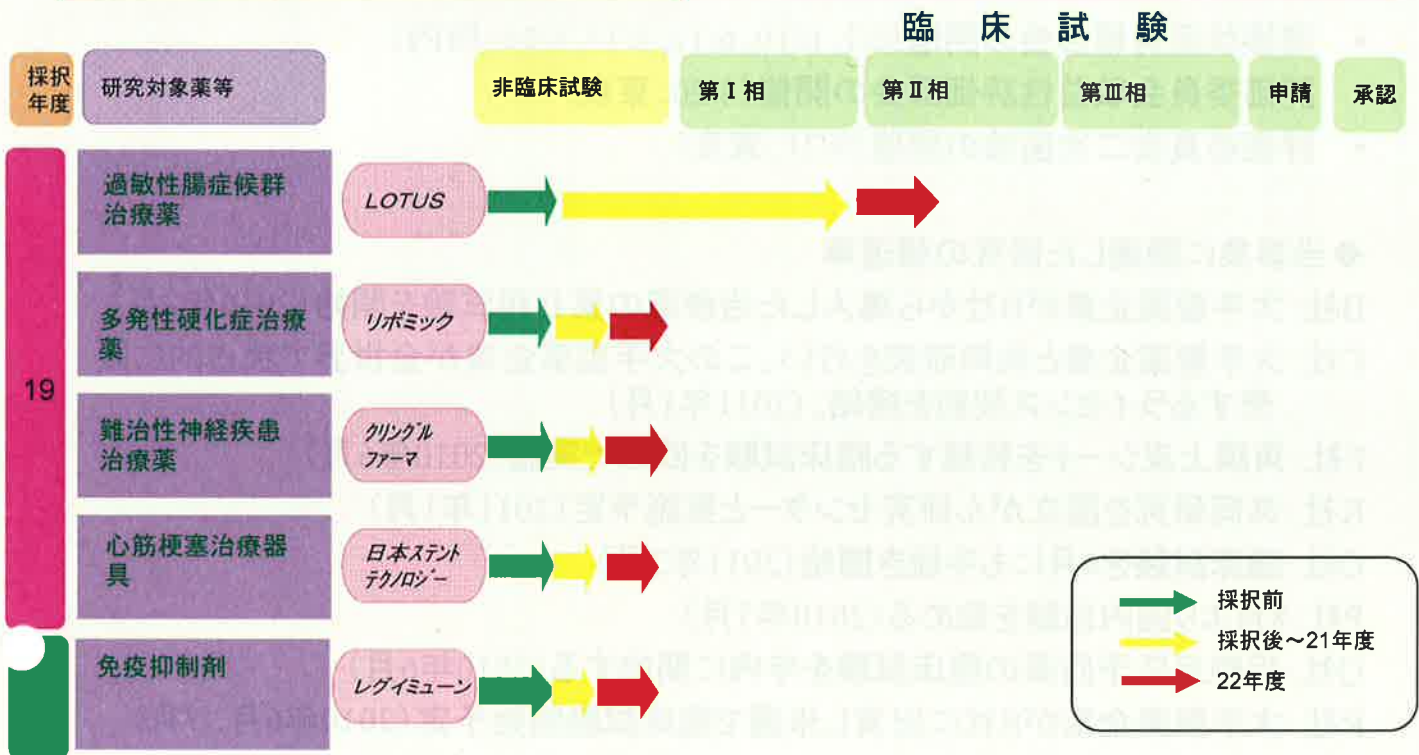
# 実用化研究支援事業採択案件 2



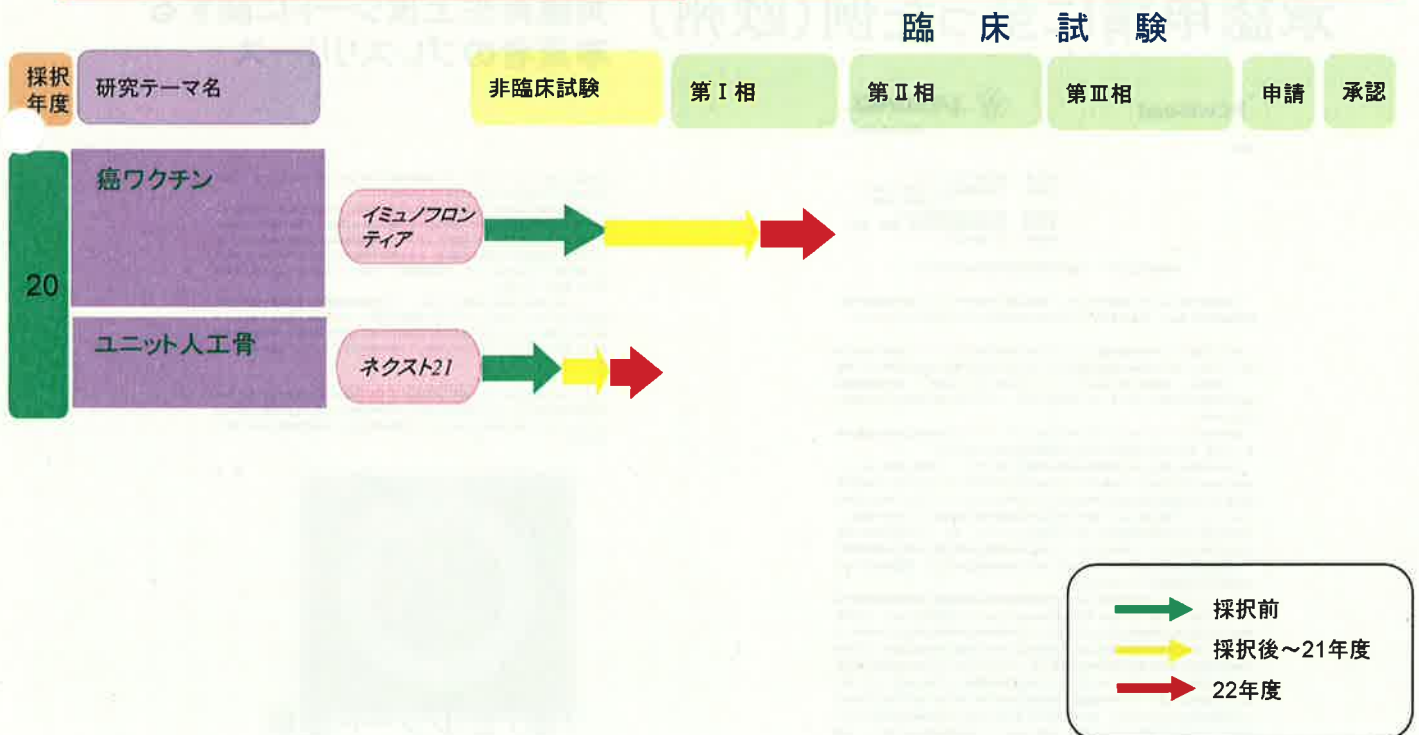
127



### 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



# 22年度の実用化研究支援事業の動き

- 進捗状況等報告会の開催(6/1, 6/10, 6/11, 6/15, 6/16:所内)
- 評価委員会収益性評価部会の開催(8/20:東京)
- 評価委員会二次面接の開催(9/21:東京)

## ◆当事業に関連した研究の報道等

- B社:大手製薬企業がB社から導入した治療薬の第Ⅱ相試験を開始(2010年7月)
- C社:大手製薬企業と共同研究を行い、この大手製薬企業が全世界で独占的に販売するライセンス契約を締結。(2011年1月)
- F社:角膜上皮シートを移植する臨床試験を欧州で実施(2010年6月)
- K社:共同研究を国立がん研究センターと実施予定(2011年1月)
- O社:臨床試験を4月にも手続き開始(2011年3月)
- P社:8月より国内治験を始める(2010年7月)
- Q社:拒絶反応予防薬の臨床試験を年内に開始する(2010年6月)
- R社:大手製薬企業がR社に出資し米国で臨床試験開始予定(2010年6月、7月)

## 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



平成23年6月8日

各位

会社名 株式会社セルシード  
 代表取締役社長 長谷川 幸雄  
 (コード番号:7770)  
 本社住所 東京都新宿区豊町23-6  
 問合せ先 取締役兼開発部長 菅野 雄史  
 電話番号 03-5296-4231

### 角膜再生上皮シート欧州販売承認申請提出のお知らせ

この度当社は欧州における角膜再生上皮シート販売承認を得るために欧州医薬品庁宛に販売承認申請を提出し、欧州医薬品庁よりその受理確認を頂きましたのでお知らせいたします。

当社は、「細胞シート再生医療事業」として、日本発の再生医療プラットフォーム技術である「細胞シート工学」に基づき細胞や組織を再生することによって様々な疾患や損傷を治療する「細胞シート再生医療」の事業化に取り組んでおります。現在当社は5つの細胞シート再生医療製品候補の研究開発を進めておりましたが、角膜再生上皮シートはその中でも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治療を開始して以来、欧州における事業化を目指した申請活動を続けてまいりました。

一般的に医薬品の販売には各種規制当局の承認が必要であり、この承認の取得にあたっては適応症患者を対象とした治療のデータや製造工程に関するデータなど様々な科学的知見に基づき当該製品の安全性及び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8月よりリヨン国立病院において重症の角膜上皮神経痛治療を臨床応用とすると同時に、その報告書を今回の承認申請の一環として提出いたしました。また、リヨン国立病院における治療の実績と並行して、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努めてまいりました。なお、今回の承認申請提出に先立ち、製造販売における基本的な製造申請が完了しております。

欧州(EU)欧州連合)の規制制度において再生医療製品は従来型医薬品や従来型医療機器と区別して「先進医療製品(Advanced Therapy Medicinal Product)」に分類されており、その承認審査はEU加盟各国の規制当局ではなくEUレベルの規制当局である欧州医薬品庁が行っております。欧州医薬品庁の承認審査において対象疾患に関する安全性・有効性を認められた医薬品候補は最終的に欧州医薬品庁の承認申請を受理することになりますが、この欧州医薬品庁の承認はEU加盟国を中心とする欧州30ヶ国において正式な承認としての効力を有します。従いまして、角膜再生上皮シートが欧州医薬品庁の承認申請を完了した場合、欧州30ヶ国で正式な医薬品として取り扱われることとなります。当社は、平成20年2月に実施した初期臨床を皮切りにして、上述のような様々な申請作業を進める中で欧州医薬品庁との事前協議を積み重ねながら、今回の承認申請提出に向けた申請を進めてまいりました。

当社で確認できる限りでは、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

済を提出した初めてのケースであり、また欧州医薬品庁が受け付けたい再生医療製品に関する審査

承認申請としても最も早い例の一つであると見られます。

なお今回の承認申請提出に至る申請の過程では患者さま各位、本邦研究先各位、事業投資先各位より多大なご協力を頂いており、機軸各位の長期にわたるご理解とご支援が申請段階に不可欠な支えとなりました。また角膜再生上皮シートの研究開発は独立行政法人医薬品研究所の「医薬品・医療機器共同研究支援事業」の承認申請に提供され、平成17年から20年にかけて同研究所のご支援を頂きました。この場を借りて、ご協力・ご支援を頂きました全ての皆様方に深く感謝申し上げます。

一方、今回の承認申請提出は角膜再生上皮シートの欧州販売承認取得に資する過程の中で行なわれるものであり、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細胞シート再生医療の福音を一人でも多くの患者さまにお届けできるように引き続き全力で取り組んでまいります。各社におかれましては御目のご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

なお、本件は平成23年2月14日付「平成23年12月期~平成25年12月期マイルストーン計画」に係る事業計画について公表した平成23年度進捗のうちの1つを詳細に述べたものであり、従って既公表済みと見做すものとさせていただきます。

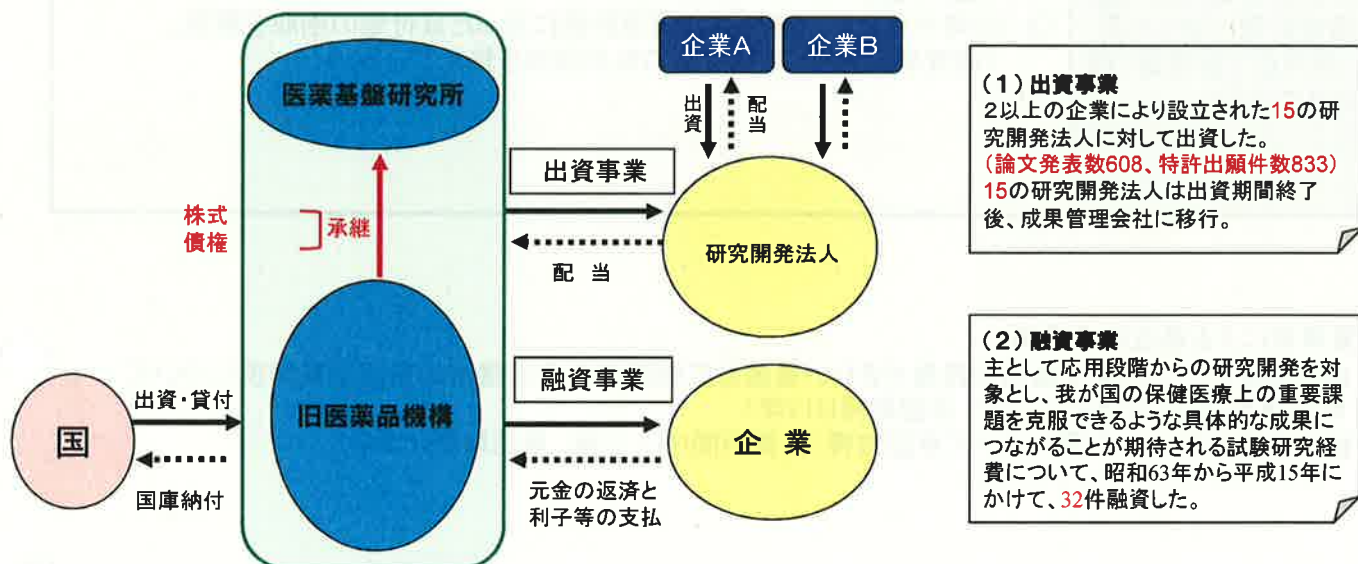


(株)セルシード提供  
(細胞シート)



# 承継事業(旧出融資事業)

- ◆ 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行っている。
  - 現在存続2法人において、それぞれの成果を引き継いだ国内企業において製品化に向けた開発が行われているが、まだ製品化の段階までには至らず、平成22年度末で25,611百万円の繰越欠損金が計上されている。
- ※民間における医薬品・医療機器の研究開発を促進するため、旧医薬品機構において昭和62年度から平成15年度まで出融資事業を実施しており、医薬品医療機器総合機構経由で平成17年度から医薬基盤研究所が事業に係る株式及び債権を引き継いだ。



## 出資事業の存続法人

会社名(出資期間)	研究目的	現状
(株)創薬技術研究所 (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	带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た。
(株)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)

## 承継事業に係る進捗状況及び取組み状況

①旧出資事業の繰越欠損金解消(平成21年度末で約256億円)への取組	<平成22年度> ○ 各出資法人から事業報告書・事業計画書の提出を求め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の現地調査による現況確認の実施。 ○ 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し、1社について解散、1社について存続を決定。
②旧融資事業の貸付金の償還計画に沿った回収(現時点で計画通り回収されている)	<平成22年度> ○ 22年9月及び23年3月に償還計画に沿った貸付金の回収を実施。(融資事業案件32件中、30件の回収を終えている。)

### 融資事業による最近の成果例

- ・自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷の治療用の自家培養表皮について承認取得(融資期間H11-15年、承認取得H19年)
- ・植込み型補助人工心臓について承認取得(融資期間H11-15年、承認取得H22年)

134

## Part 4 業務運営の効率化、財務内容の改善、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
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

135



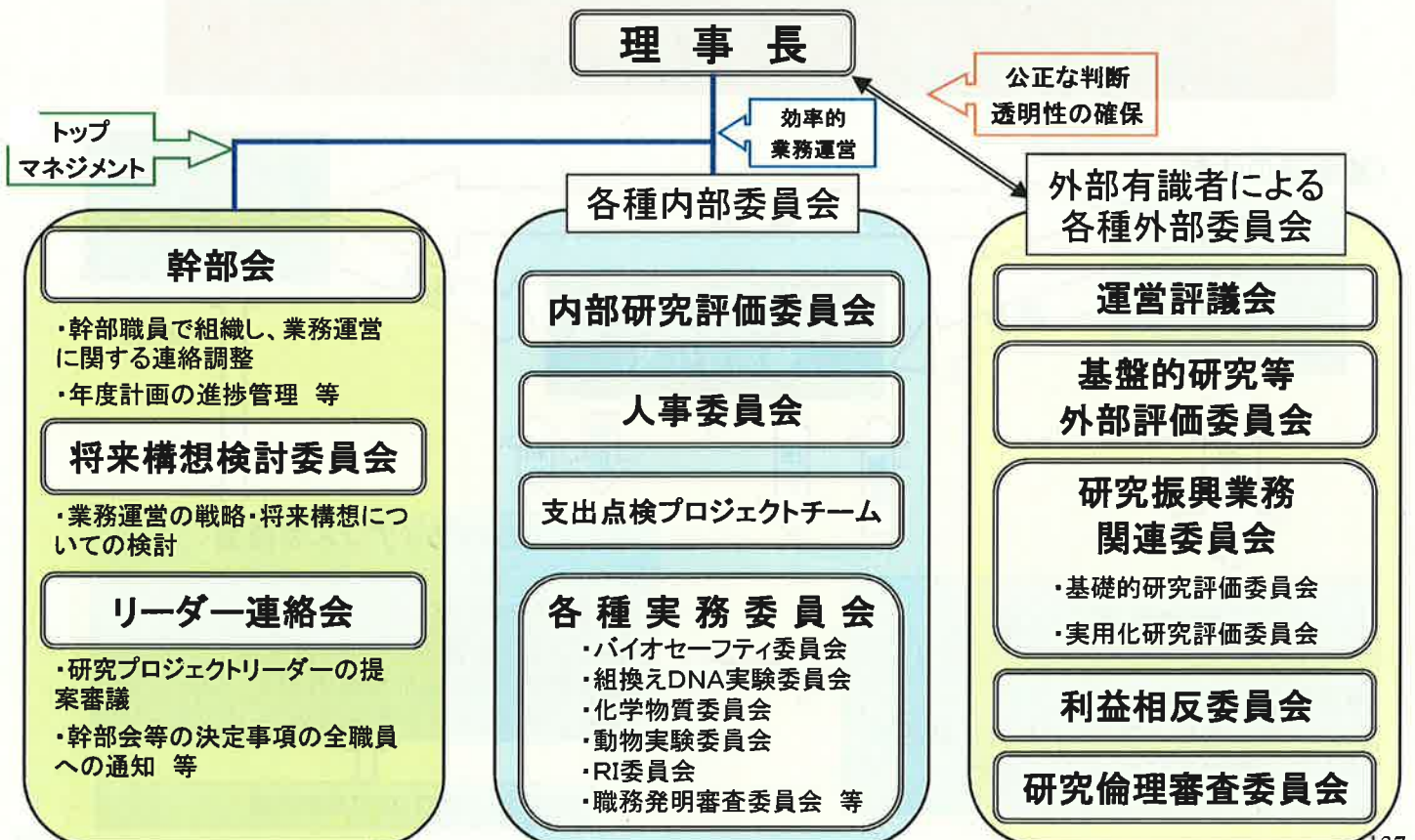
# 1. 機動的かつ効率的な業務運営

## ○業務運営体制の強化、トップマネジメント

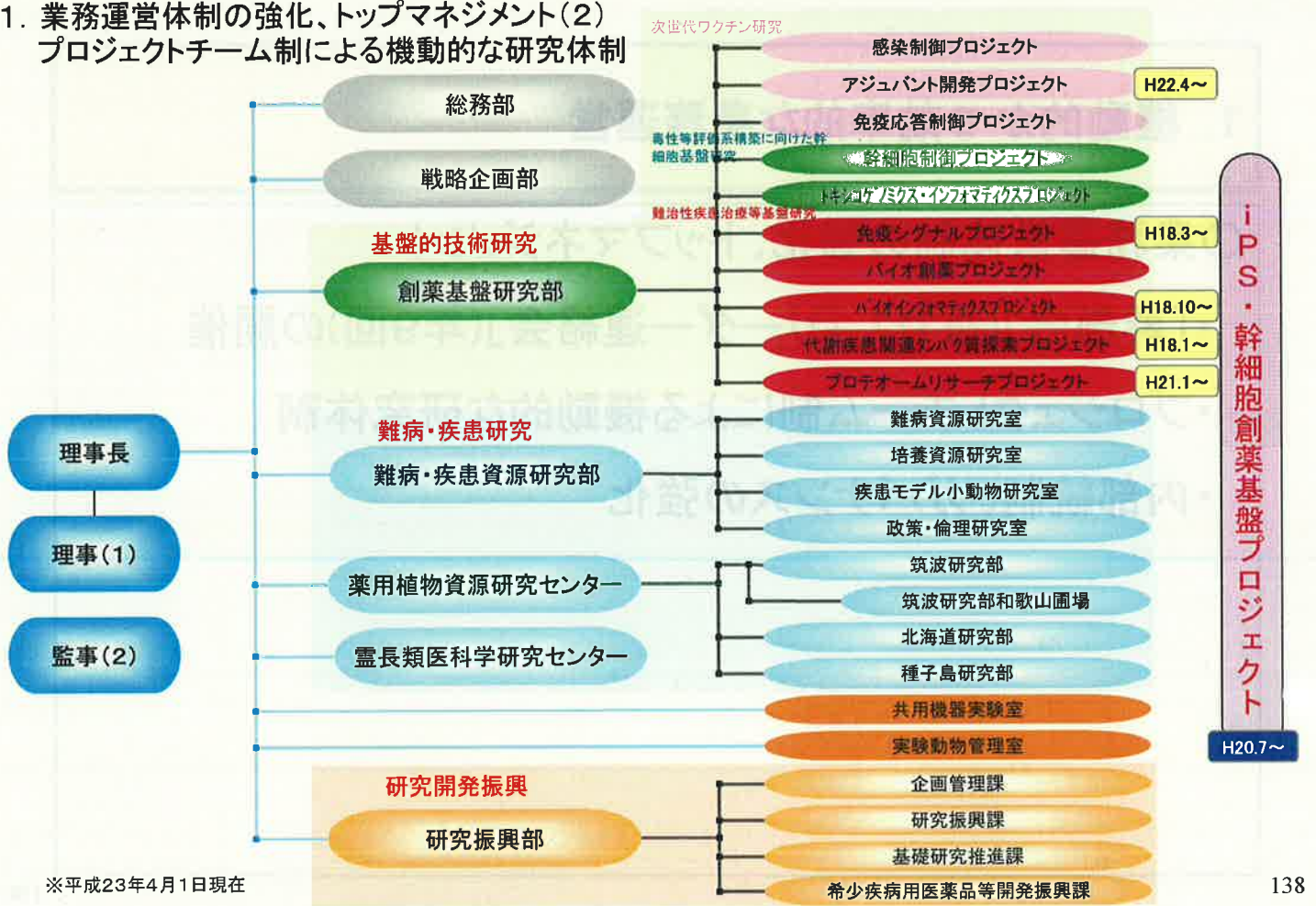
- ・「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(年9回)の開催
- ・プロジェクトチーム制による機動的な研究体制
- ・内部統制、ガバナンスの強化

### 1. 業務運営体制の強化、トップマネジメント(1)

## 医薬基盤研究所における業務運営体制

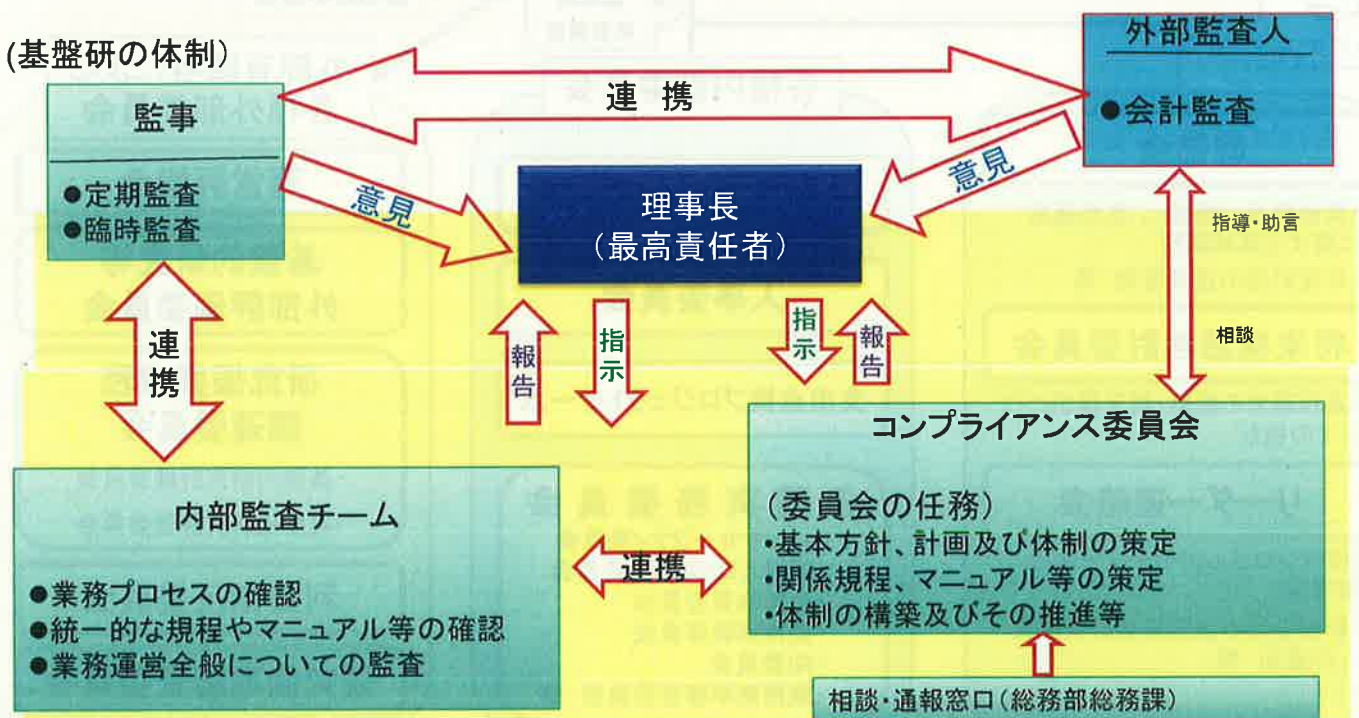


1. 業務運営体制の強化、トップマネジメント(2)  
プロジェクトチーム制による機動的な研究体制



1. 業務運営体制の強化、トップマネジメント(3) 内部統制の強化

- コンプライアンス委員会及び関係者の連携によるコンプライアンス推進
- コンプライアンス・マニュアルの周知徹底
- 「役職員行動規範」及び「研究者行動規範」の周知徹底





## 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22年度予算に対して決算実績は、  
一般管理費76.4%、事業費90.0%

#### 【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

### ② 人件費の抑制(総人件費改革の取組、適正な給与水準)

### ③ 無駄な支出削減のための取組

- ・職員の意識改革(人事評価への反映、「業務改善目安箱」の設置)
- ・理事長を長とする「支出点検プロジェクトチーム」による組織的な削減の取組

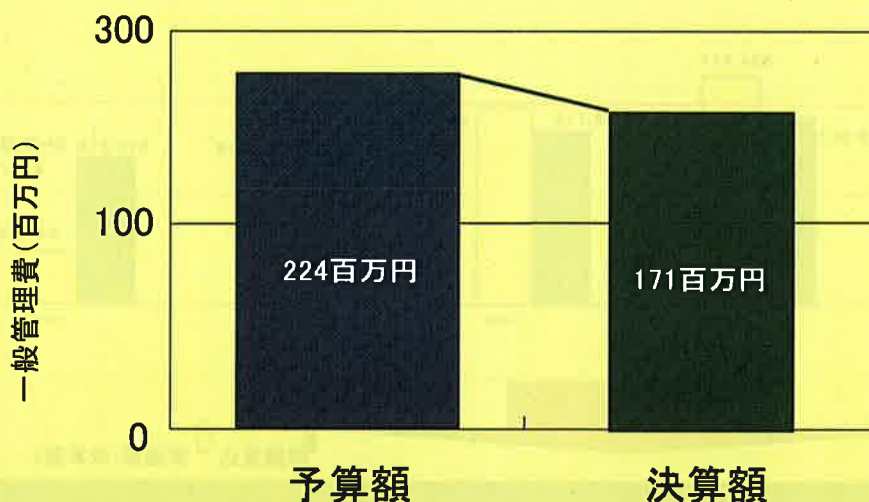
140

## 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22年度予算を基準に一定割合(3.99%)を削減し各年度予算を策定。

一般管理費における22年度の予算額及び決算額の比較



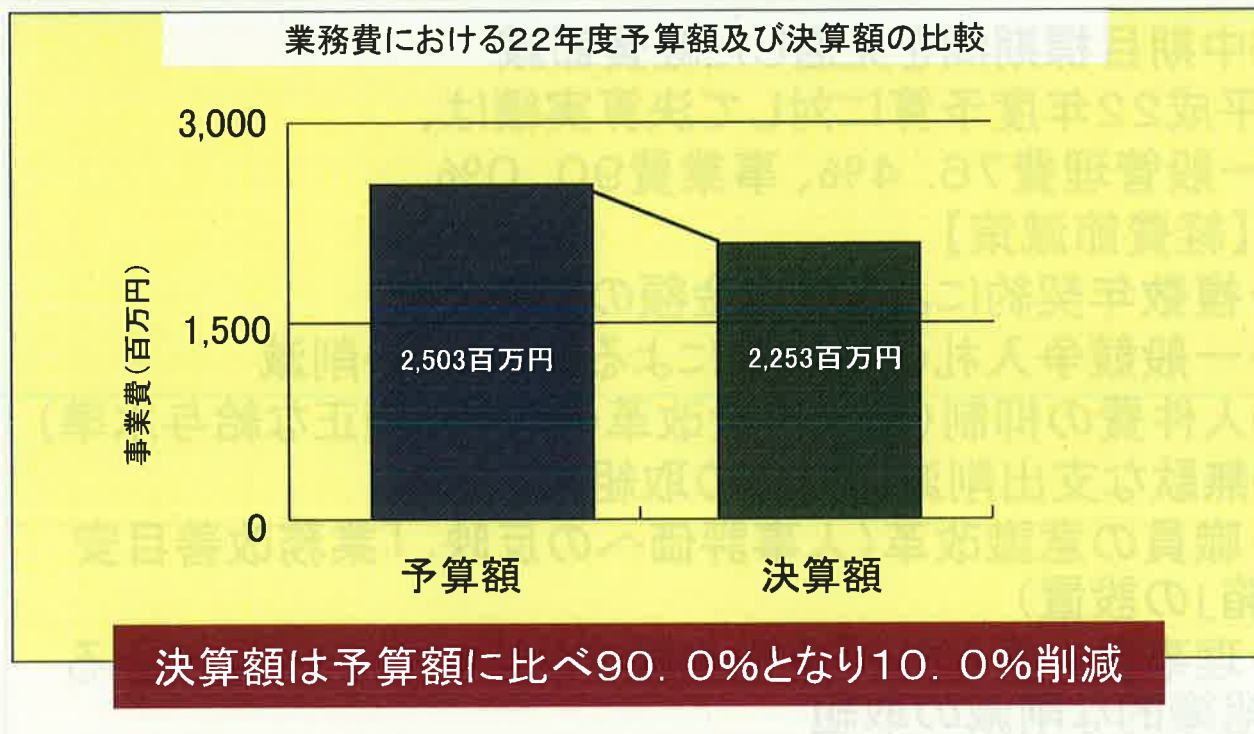
決算額は予算額に比べ76.4%となり、23.6%削減

141

## 2. ①中期目標期間を見通した経費節減(2)

### 事業費

平成22年度予算を基準に一定割合(1.59%)を削減し各年度予算を策定。



142

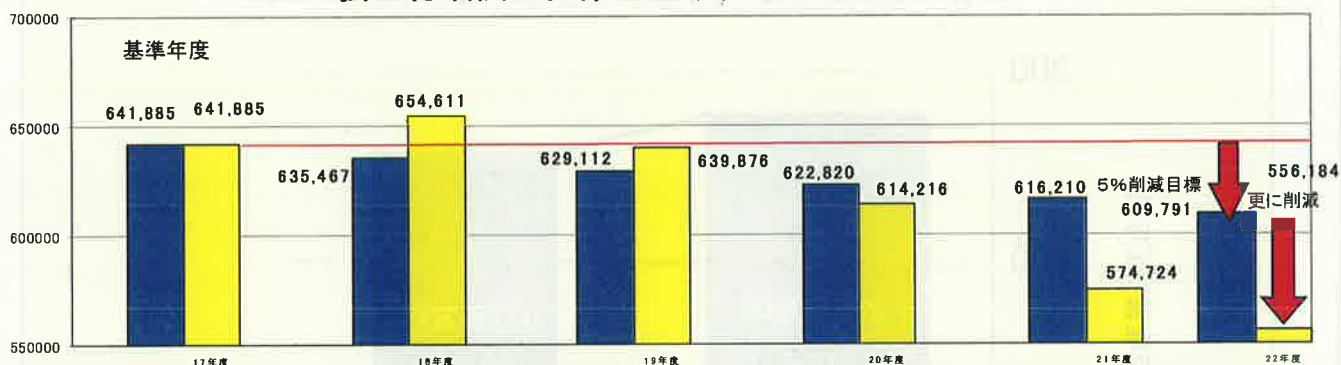
## 2. ②人件費の抑制(1)総人件費改革への取組

<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



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)

143



## 2. ②人件費の抑制(2)適正な給与水準

### 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対国家公務員(行政職(-)) 113.2 (研究職) 92.2  
②対他法人(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、ラスパイレズ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ズ指数は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て人件費を抑制。

非常勤職員等はラスパイレズ指数の対象とならないため、管理職の割合が高くなり、ラスパイレズ指数が高くなる。

#### ○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基盤研に出向

→当研究所出向後も異動保障額として前在職地同様に支給

### ラスパイレズ指数の変動が大

#### ・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)かつ管理職の割合が多い。→人事異動による対象者の変更による指数の変動が大。

\* 行政職俸給表(-)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

144

## 3. 財務内容の改善

## 4. 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

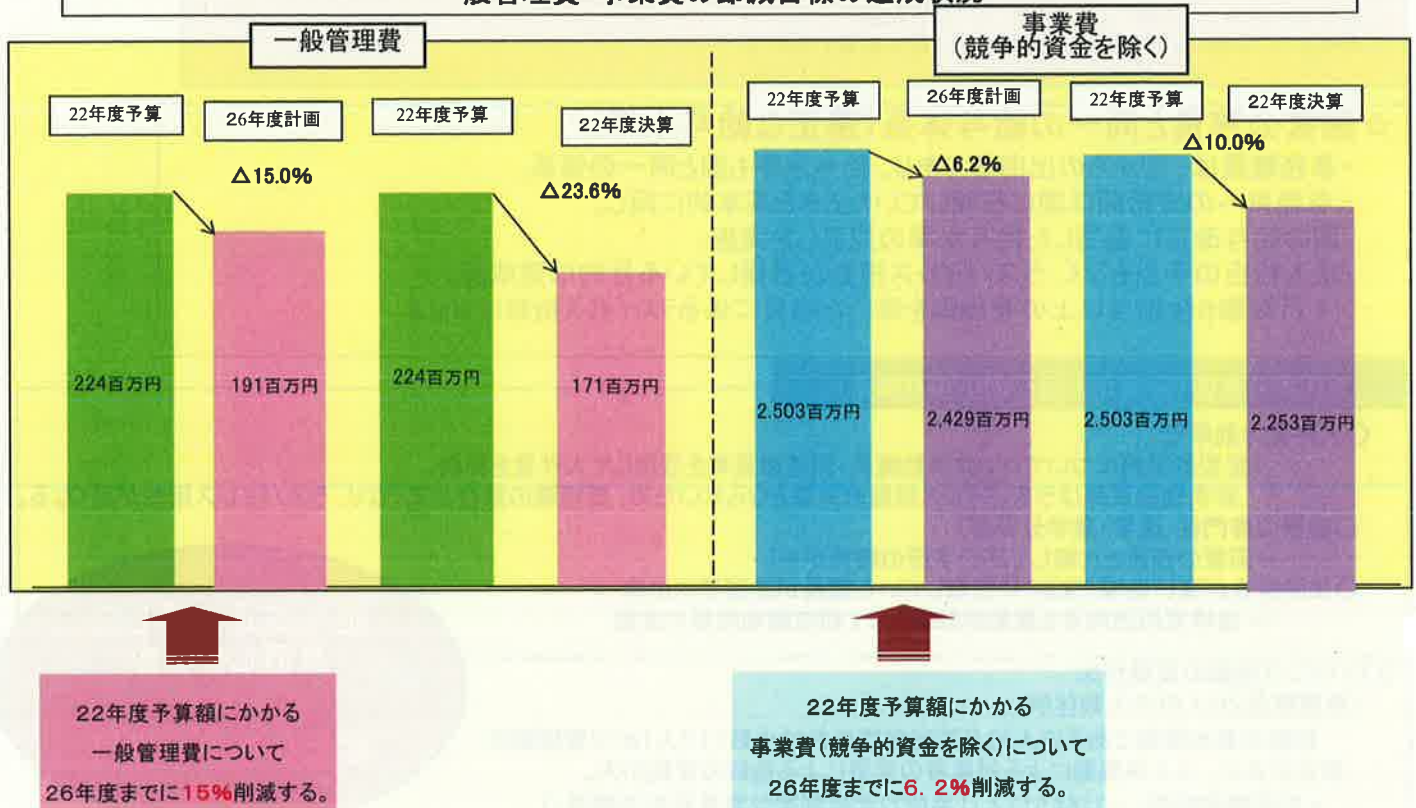
(2)セキュリティの確保

(3)施設及び設備に関する事項

145

# 1 財務内容の改善に関する事項

## 一般管理費・事業費の節減目標の達成状況



## 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	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	91,402
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

・21年度と比べて、同規模で推移した。



## 利益剰余金の発生要因

### 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

148

## 2 その他業務運営に関する事項

### (1) 人事に関する事項

#### 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（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が図れた。

#### 人事評価制度の実施

- ・ 平成21年度の業績評価を踏まえ、平成22年度賞与において反映した。

#### 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し、職員の専門性や業務の継続性を確保し適正な人事配置を行った。

149

## 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、「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

5年以内の任期

(基盤的研究部)

・アジュバント開発プロジェクトリーダー

(基盤的研究部以外)

・難病・疾患資源研究部難病資源研究室研究員

150

## 常勤職員数

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

151



## (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区域及びES細胞室について、入退出者を限定するなど管理の徹底を図った。

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

- ・ 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壤汚染調査