

# 平成23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  
 (平成23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・・・・・・・・ 2 2  
 (個別的事項 1 : 基盤的技術研究、生物資源研究)

Part 3. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項・・・・・・・・ 8 2  
 (個別的事項 2 : 研究開発振興)

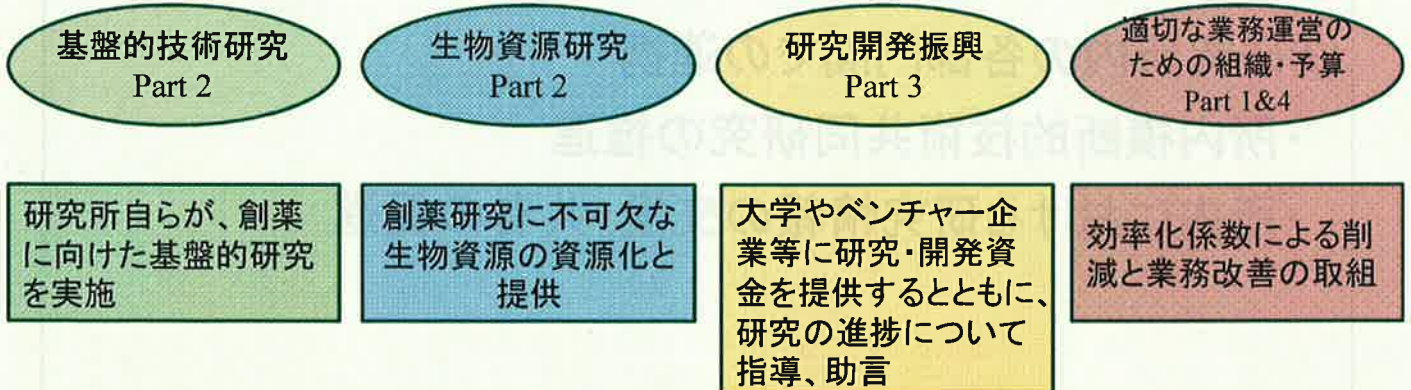
Part 4. 業務運営の効率化、財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項・・・・ 1 2 6



## 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



#### 【現状と課題】

- ・ 新薬開発には長期間(約20年)・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

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

## 1. 戦略的な事業の展開

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

## 2. 適切な事業運営に向けた取り組み

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

2

### 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)

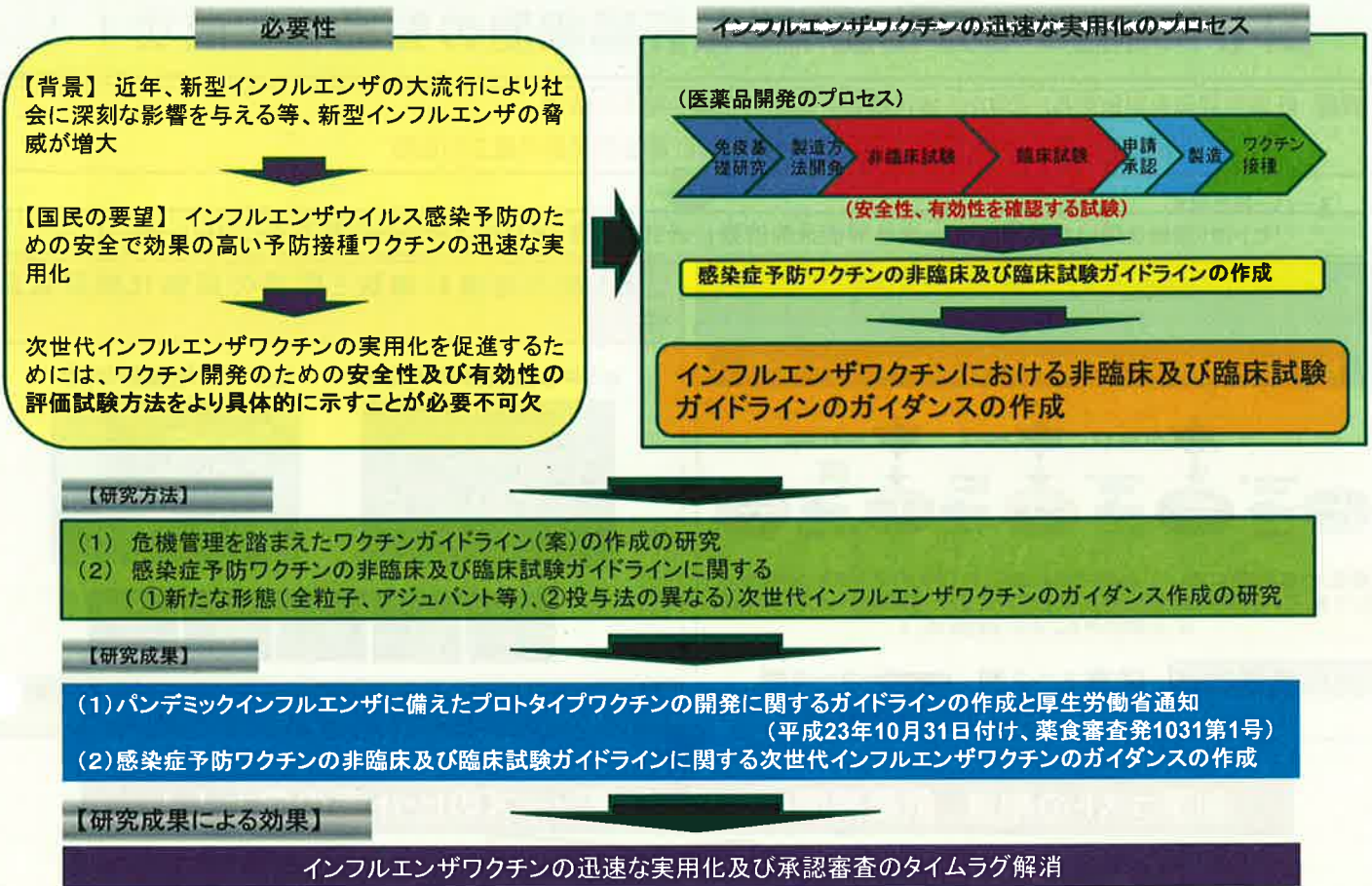
### ② 研究業務の外部評価の実施

### ③ 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

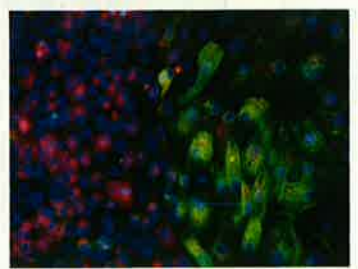
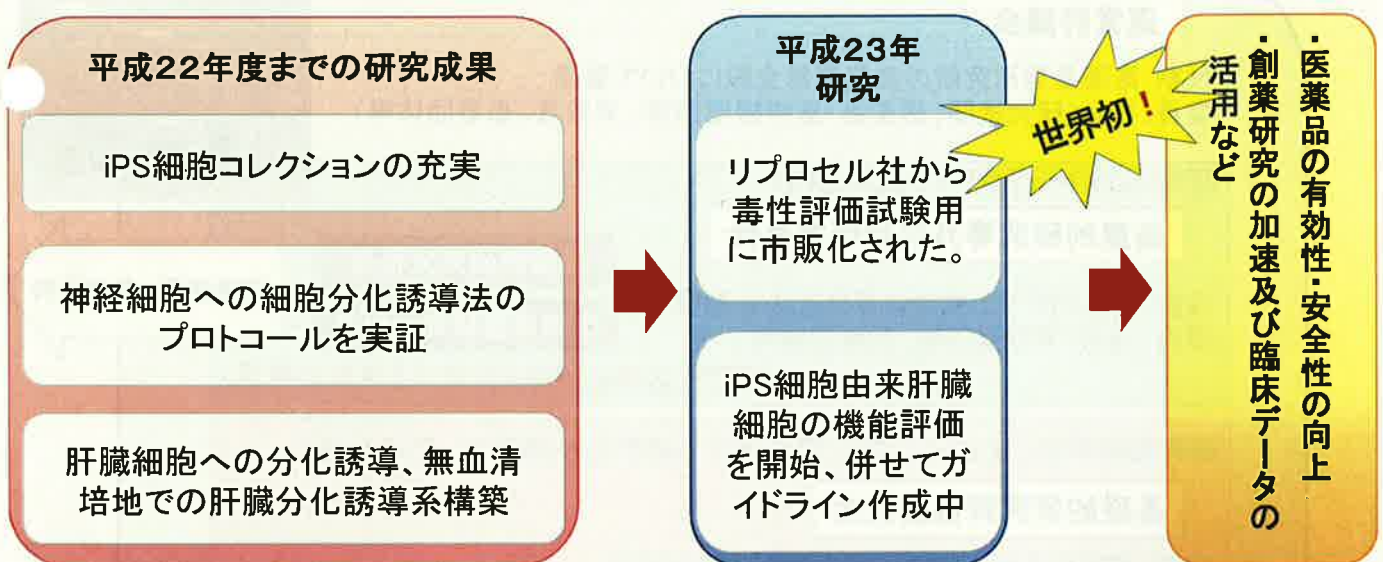
3

1. (1)①スーパー特区研究の推進(ワクチン)



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)①スーパー特区研究の推進(iPS)

# ヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓細胞の製品化に成功！！

課題 肝毒性評価を実施するためのヒト初代培養肝細胞の全量を輸入に依存

↳ 安定供給のためのより安定かつ容易に使用できる肝毒性評価系の確立が急務

スーパー特区研究

「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築」(研究代表者:水口裕之幹細胞制御プロジェクトリーダー)

①iPS細胞から肝細胞への効率の良い分化誘導法を確率！！

## ヒトiPS細胞から肝細胞への高効率分化誘導



発生各段階において必須である遺伝子(SOX17, HEX, HNF4α)をそれぞれ適切な時期に導入することにより、肝細胞への分化効率を上昇させることに成功した！

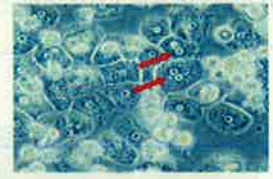
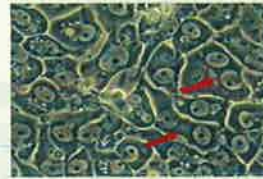
分化誘導効率 従来 1～3割 → 8～9割

新しい細胞分化誘導技術

②ヒト初代培養肝細胞と同等の薬物代謝酵素活性！！

ヒトiPS細胞由来肝細胞

ヒト初代培養肝細胞



初代培養肝細胞に似た肝細胞特異的な形状を有した細胞(多角形状の形態、多核)が確認される。

## 創薬コストの削減、創薬期間の短縮、創薬シーズのヒット率の向上！！

製薬産業の国際競争力の向上へ大きく貢献

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)③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20年度 5件

平成21年度 7件

平成22年度 17件

平成23年度

- 例)
- 医薬基盤研究所におけるデータベース開発と統合(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&トキシコゲノミクスインフォマティクス)
  - アジュバントデータベースの構築研究(バイオインフォマティクスプロジェクト&アジュバント開発プロジェクト&トキシコゲノミクスインフォマティクスプロジェクト)
  - 紫外線防御素材の評価(代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト&薬用植物資源研究センター)
  - ES,iPS細胞テラトーマ形成に関する研究(疾患モデル小動物研究室&培養資源研究室)
  - 免疫難病についての分子病態解析(免疫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)
  - インフルエンザウイルスのmiRNAおよびコドン使用頻度の解析(感染制御プロジェクト&バイオインフォマティクスプロジェクト)
  - ヒトES/iPS細胞の実用化における幹細胞バンクの基盤整備についての研究(培養資源研究室&バイオインフォマティクスプロジェクト)
  - オープン治験ウェブおよび開発支援品目のデータベース化支援(研究振興部&バイオインフォマティクスプロジェクト)
  - 脊髄小脳変性症マウスモデルの遺伝子解析(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)

さらに  
10件増加

所内連携の更なる進展

1. (1)③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」(平成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。

- 【実施日時】平成23年12月16日
- 【実施場所】大阪府内
- 【発表者数】18名
- 【参加者数】163名

(基盤研職員、事務職員を含む。)

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」(例年実施)

各研究プロジェクト等における平成23年度の研究  
成果・業務実績についてリーダーが説明。

- 【実施回数】8回
- 【実施場所】大阪本所内  
傍聴者は随時参加可能。

情報チャネルの拡充による  
情報交換・共有の強化

新たなテレビ会議システムの導入！

大阪本所と各センター間で使用、内部委員会等に活用

- ・よりスムーズな動作環境で利便性が向上
- ・北海道研究部、筑波研究部等、多拠点間との接続が可能となった

【使用実績】例)情報セキュリティ委員会(平成23年11月7日実施)

利用頻度  
の増加！



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

・「薬用植物(甘草)の人工水耕栽培システムの開発」水耕栽培ユニットの展示

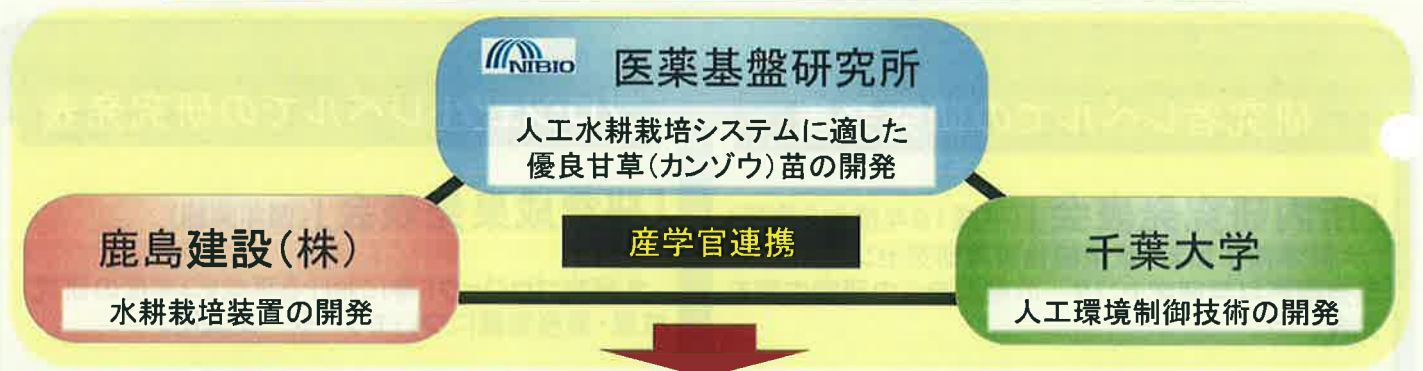
② 講演会、シンポジウム、一般公開の開催等

③ 論文投稿・学会、シンポジウム等での研究発表

10

1. (2)①研究成果の公表

「甘草(カンゾウ)の人工水耕栽培システム」の開発



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



○産学官連携功労者表彰を受賞

水耕栽培システムの開発が内閣府から評価され、第9回産学官連携功労者表彰(厚生労働大臣賞)を受賞した。

○市場への貢献

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

○社会(地域を含む)への貢献

上記表彰を受け、各種マスコミにより広く報道されたため、市町村などの自治体を始め、多くの企業から、実用栽培に関する問い合わせがある。本年度中にある市町村において実証実験を開始することについて交渉中である。



11

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
- ・平成23年度 919名

毎年600名  
以上が来場

悪天候にも関わらず  
最高水準！

**彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者**

- ・平成19年度 67%
- ・平成20年度 78%
- ・平成21年度 72%
- ・平成22年度 62%
- ・平成23年度 73%

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18企画(昨年:19企画)



ペットボトルで顕微鏡を作り、  
細胞を見てみよう



きみも動物博士になろう

約3,300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**

→37名が来場(平成22年度:117名)

**種子島薬用植物資源研究センター一般公開**

→25名が来場(平成22年度:50名)

**○各種学術フォーラムの開催**

→6件開催し、のべ779名が来場(平成22年度:6件、1,256名)

**○施設見学・視察等の受入**

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

平成23年度 査読付論文掲載数※

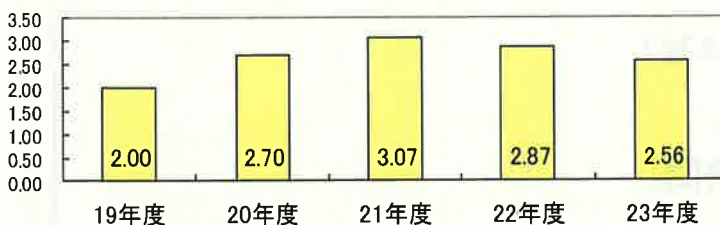
**115報**(22年度:135報)

※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:80報

(参考)査読無し論文(総説等)掲載数58報(22年度:57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

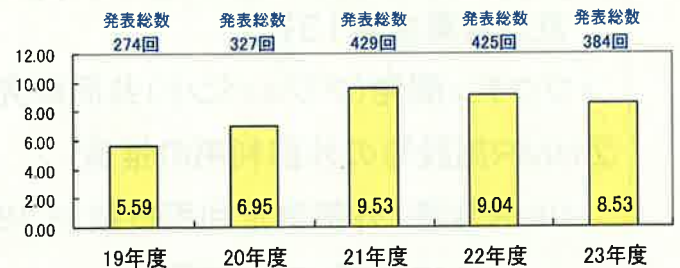
平成23年度 学会・シンポジウム等発表数※

・国際学会 103回

・国内学会 281回 合計:384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:66件

# ヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓細胞の製品化に成功！！

課題 肝毒性評価を実施するためのヒト初代培養肝細胞の全量を輸入に依存

↳ 安定供給のためのより安定かつ容易に使用できる肝毒性評価系の確立が急務

スーパー特区研究

「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築」(研究代表者:水口裕之幹細胞制御プロジェクトリーダー)

①iPS細胞から肝細胞への効率の良い分化誘導法を確率！！

## ヒトiPS細胞から肝細胞への高効率分化誘導



発生の名段階において必須である遺伝子(SOX17, HEX, HNF4α)をそれぞれ適切な時期に導入することにより、肝細胞への分化効率を向上させることに成功した！

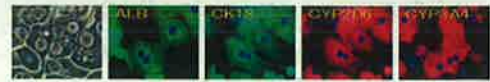
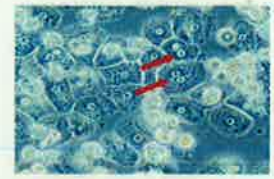
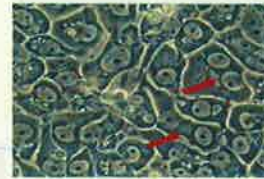
分化誘導効率 従来 1～3割 → 8～9割

新しい細胞分化誘導技術

②ヒト初代培養肝細胞と同等の薬物代謝酵素活性！！

ヒトiPS細胞由来肝細胞

ヒト初代培養肝細胞



初代培養肝細胞に似た肝細胞特異的な形状を有した細胞(多角形状の形態、多核)が確認される。

創薬コストの削減、創薬期間の短縮、創薬シーズのヒット率の向上！！

製薬産業の国際競争力の向上へ大きく貢献

## 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

- ・疾患関連創薬バイオマーカー探索研究(4社)
- ・次世代アジュバント研究会(20社)
- ・創薬等モデル動物研究プロジェクト(3社)
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(国立医薬品食品衛生研究所及び製薬企業13社)
- ・ワクチン開発(アジュバント)共同研究(4社)

#### ②NMR施設等の外部利用の推進

- ・NMR装置 外部測定利用日数(338時間)
  - NMR装置:274時間
  - NMR単体:64時間
- ・TEMを用いた受託試験 合計検体数 155検体



## 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 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	29	327,205
受託研究	15	305,586
奨励寄附金	9	15,885

16

## 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

#### ① 以下の3重点分野への研究の重点化と重点分野間の相互連携の推進

##### ・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

17

## 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23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

18

## 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

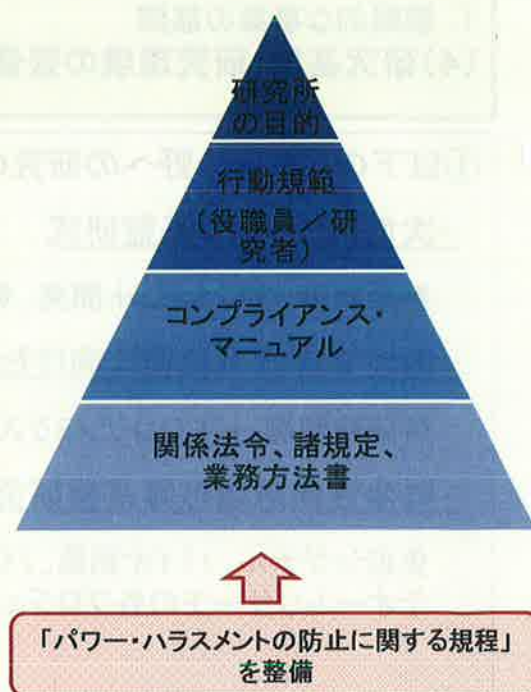
○業務遂行にあたり遵守すべき事項

- ・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

19

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、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133万ページ(平成22年度約140万ページ)

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

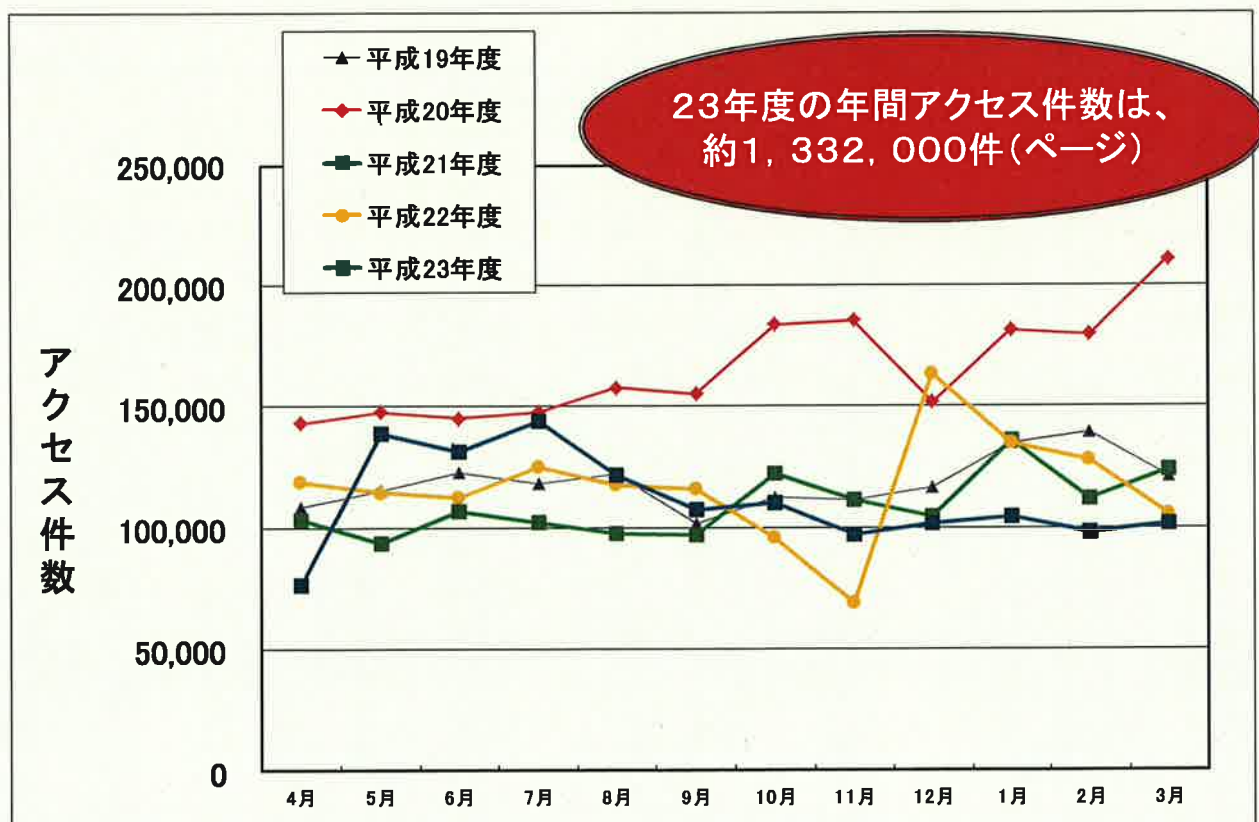
③ (資金配分機関としての取り組み) 60か所の委託研究先の現地調査等

④ 個人情報保護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

2. (4)① ホームページのアクセス数

ホームページアクセス件数の推移





# 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) 難病治療等に関する基盤的開発

- ・免疫シグナルプロジェクト
- ・バイオ創薬プロジェクト
- ・代謝疾患関連タンパク質探索プロジェクト
- ・プロテオームリサーチプロジェクト

### (2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

- ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- ・幹細胞制御プロジェクト
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

### (3) 次世代ワクチンの研究開発

- ・感染制御プロジェクト
- ・アジュバント開発プロジェクト

## 2. 生物資源研究

### (1) 難病・疾患資源研究

- ・難病資源研究室
- 政策・倫理研究室
- ・培養資源研究室
- ・疾患モデル小動物研究室

### (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) 難病治療等に関する基盤的研究

- ・免疫シグナルプロジェクト
- ・バイオ創薬プロジェクト
- ・代謝疾患関連タンパク質探索プロジェクト
- ・プロテオームリサーチプロジェクト

# 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】

厚生省所管の研究所が行うべき疾患（悪性胸膜中皮腫、免疫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。

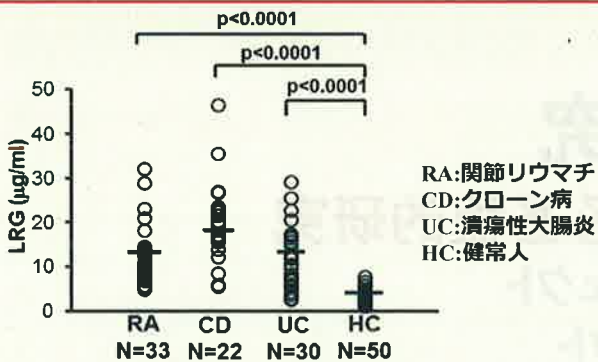
## 【H23年度の研究内容】

- 1) 悪性胸膜中皮腫に対するSOCS分子の作用機序を解明し、Ad-SOCS3がマウスの系においてin vivoで、中皮腫細胞の増殖を抑制し、また安全に投与出来ることを明らかにした。
- 2) スモールスケールであるが、Ad-SOCS3のGMPでのベクター精製に成功した。
- 3) 非GLPであるが、基盤研薬長類センターにてサルを用いた安全性試験を実施中である。現時点において有害性は認めていない。
- 4) 抗IL-6R抗体投与中の関節リウマチ患者で炎症が再燃した患者血清において、CRPが陰性であるにもかかわらず、我々が同定した新規炎症タンパク質LRGが上昇することを明らかにした。また、肺炎・肺結核患者血清においてもLRGが上昇することを明らかにした。このことは、LRGが抗体医薬品のコンパニオン診断薬になりうることを示唆している。
- 5) シスプラチン耐性を担うタンパク質Annexin A4がシスプラチンの排泄トランスポーターの機能を制御することでシスプラチン耐性に関与していることを明らかにした。

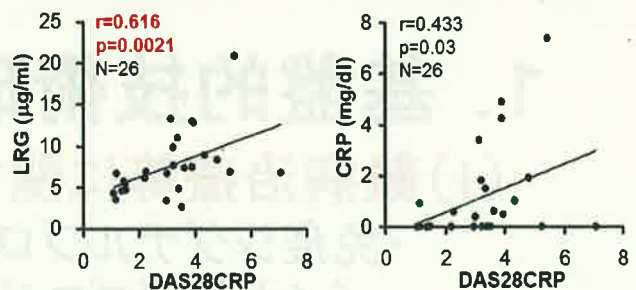
24

## LRGは、抗IL-6R抗体使用（開発）時のCoDxとなり得る

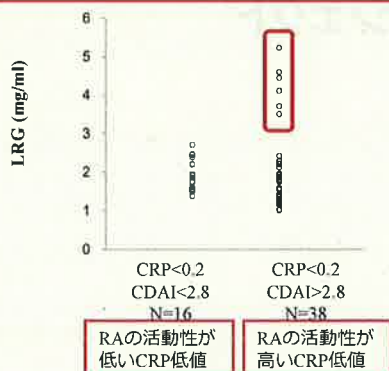
LRGはRAなどの炎症性疾患においても高値となる



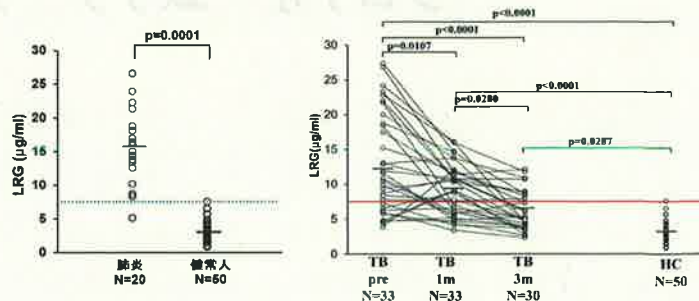
LRGはRA患者において、CRPより疾患活動性と相関する



抗IL-6R抗体無効なRA患者血清中において、CRP陰性に関わらずLRGは上昇する



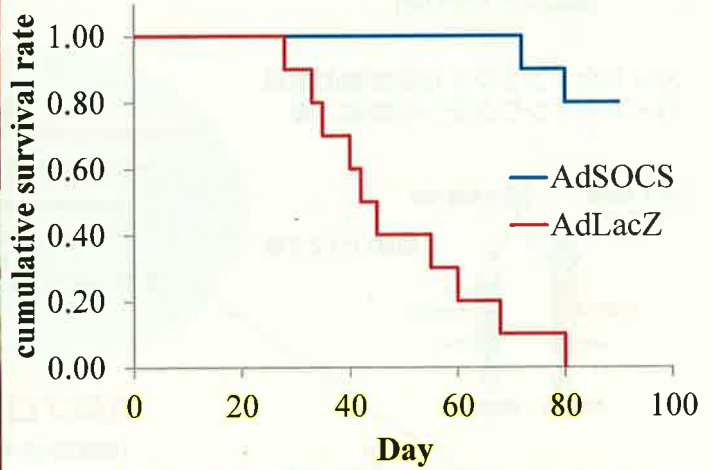
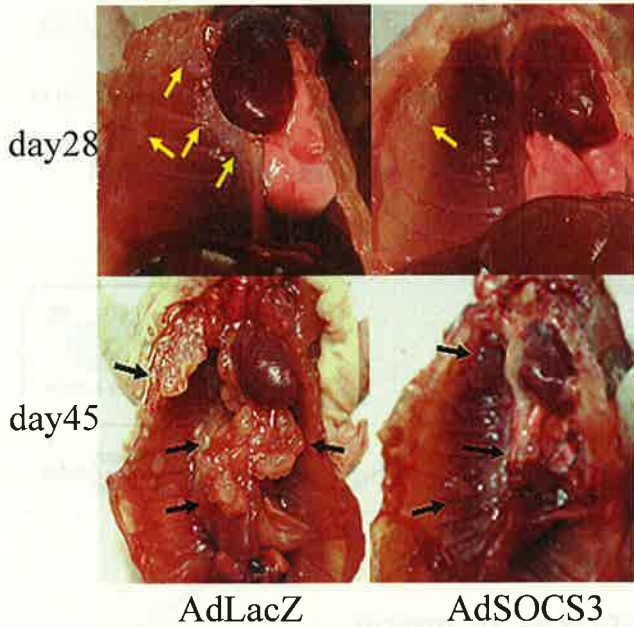
LRGは感染症（肺炎や肺結核）患者において高値となる



25

# SOCS3を用いた悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発 (マウスにおける系の樹立)

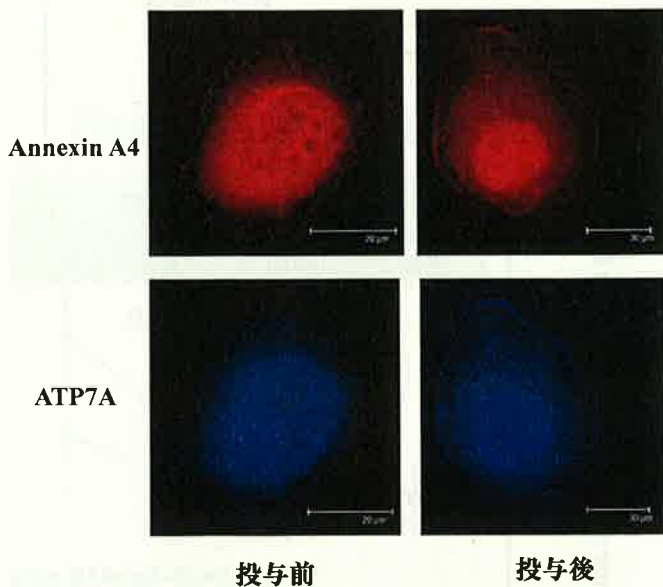
AdSOCS3;胸腔にH226細胞株を $1 \times 10^6$ 移植後、day7, 14, 21に $5 \times 10^7$ PFU投与



特許出願中(特願2008-301919号)

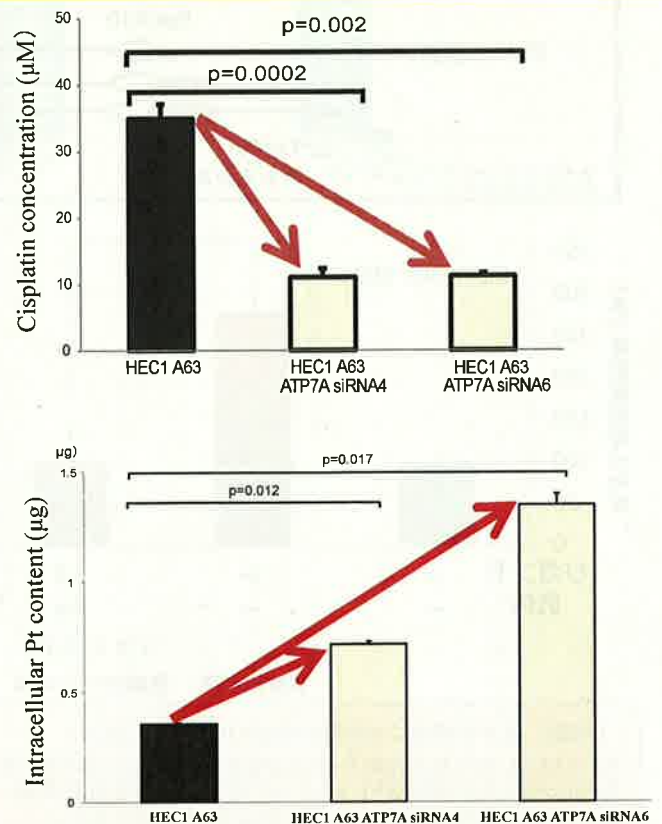
AdSOCS-3はvivoにおいても悪性胸膜中皮腫を移植したマウスの生命予後を改善させる

# Annexin A4安定発現株において、ATP7Aをノックダウンする Cisplatin 排泄が減弱し、Cisplatin耐性が改善する



Cisplatin投与によりAnnexin A4とATP7Aは共に細胞膜に移動する

Matsuzaki et al., 投稿中



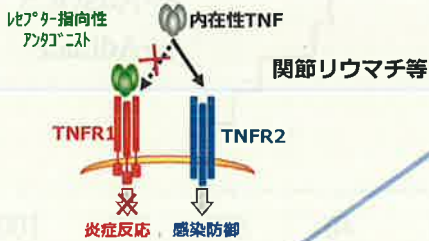
# 研究の特色・独創性・必要性

ファージ表面提示法とプロテオミクスを駆使した独自の創薬基盤技術を用いて、バイオ医薬、DDS医薬のシーズを開発することにより、臨床への橋渡しに資する

## 機能性人工たんぱく質創製技術

(Nat. Biotechnol. 2003, J. Biol. Chem. 2008, 特願2009-55953等)

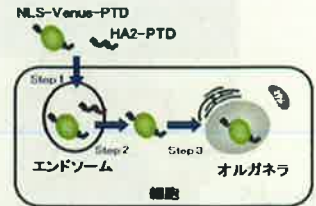
サイトカインシグナル制御薬の創製  
サイトカインワクチンの開発 等



## 機能性ペプチド、高分子、ナノ粒子によるDDS

( Nat. Biotechnol. 2003 Nat. Nanotechnol. 2011 等)

体内動態・細胞内動態の制御



NLS: 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脱逃  
Step 3: NLSによる核への輸送

## ファージライブラリ

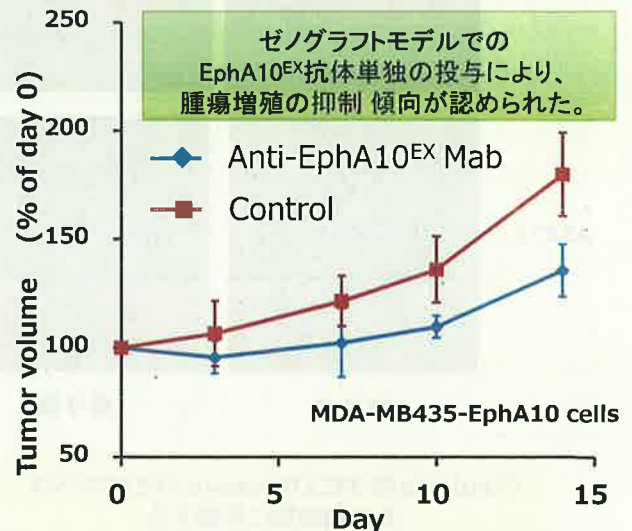
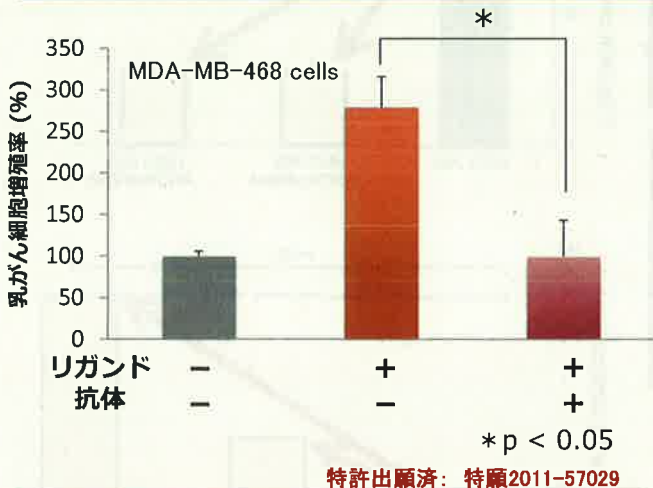
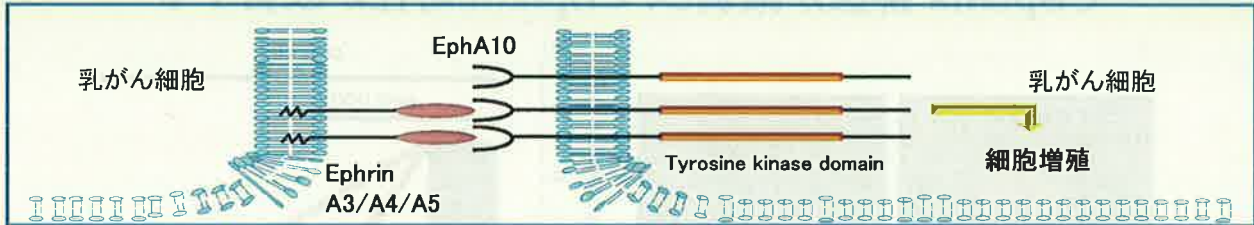
## 抗体プロテオミクス技術

(特願2009-60706, 特願2011-57029, 特願2012-050629等)

新規バイオマーカーの絞り込み、  
新規バイオ医薬シーズの開発



# 抗EphA10<sup>EX</sup>抗体の作製と乳がんに対する増殖阻害効果



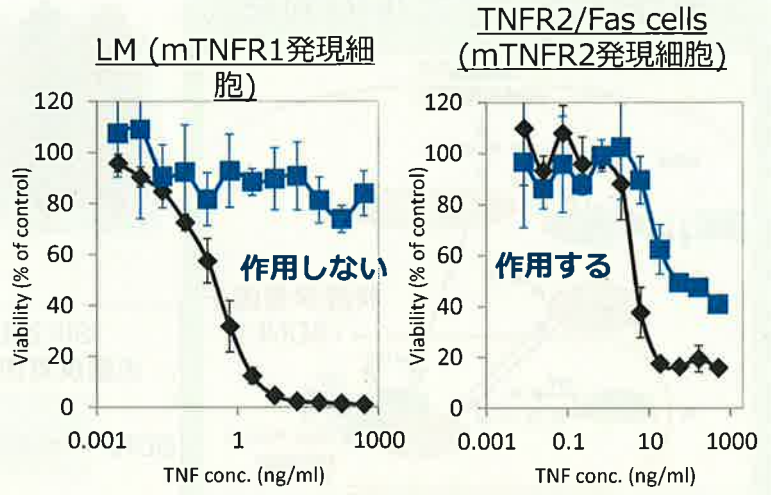
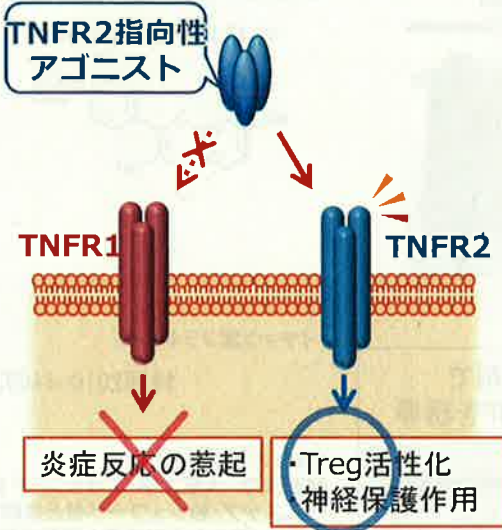
【結果】乳がん細胞に共発現するEphA10とリガンド分子 EphrinA3/A4/A5が相互作用することで増殖を促進している可能性を見出し、EphA10細胞外ドメインに対する抗体が乳がん細胞増殖阻害活性を発揮することを示すことができた。



炎症性疾患に対する新規治療薬シーズとしての  
TNFレセプター2 指向性アゴニストの創製

TNFR2指向性アゴニスト 変異体

mTNFR1及びmTNFR2に対する生物活性評価



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

**【結果】TNFR2と病態との関連解明、およびTNFR2を選択的に刺激しうる新規治療薬開発を目指して、ヒト型およびマウス型のTNFR2指向性アゴニスト(TNF変異体)の創出に成功した。**

代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト

難病克服のための創薬標的

共通点

生活習慣病の創薬標的/マーカー

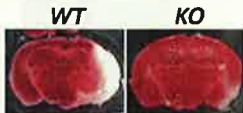
糖・脂質の代謝異常は様々な疾患の原因であるのみならず、疾患の増悪化に関与します。当プロジェクトでは、難病を中心にそれぞれの疾患に関わる糖・脂質代謝異常を検索し、治療法・治療薬・創薬マーカーの探索を行うことを目的に研究を行っております。



創薬モデルシステムの開発

脳梗塞の創薬標的の発見

モデル動物+低分子化合物



認知症の克服研究へと展開

共通点: 酸化ストレス制御

神経変性難病の創薬標的

脊髄小脳変成症・ALS等

肥満の創薬標的の発見



糖尿病の克服研究へと展開

変形性関節症研究へと展開

共通点: サイトカイン制御

炎症性難病の創薬標的

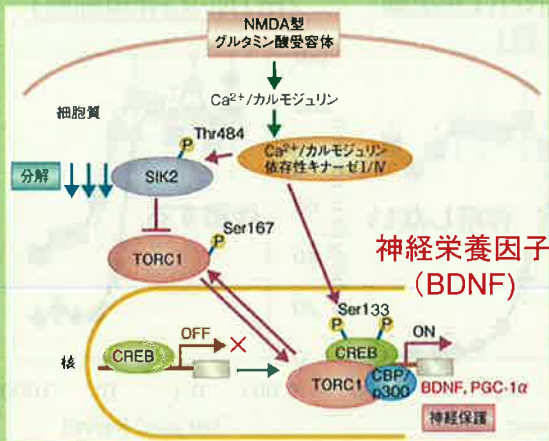
悪性リウマチ・多発性硬化症等

**難病は患者数が少ないために製薬業界は支援しづらいが、生活習慣病との接点を見出すことで企業からの支援も受け、相乗効果で難病克服の創薬システム構築をおこなう。**

# 神経変性難病克服のための創薬標的の同定

前年度までの成果

## SIK2関連疾患と神経保護シグナルの同定



Neuron 2011 69: 106-119 (大阪大学との共同研究)  
 Pigment Cell Melanoma Res 2010 23: 809-819 (関西大学との共同研究)

## SIK2阻害剤の化学合成と神経での検証

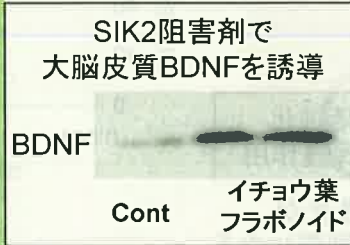


PLoS ONE 2011 6: e26148



イチヨウ葉フラボノイド

特願2010-146931



(現在の取り組み)  
 関西大学・大阪大学・アサヒフード&  
 ヘルスケア・独シュワーベ社と共同で  
 イチヨウ葉エキスの改良と実証を行う。

**(結果) SIK2阻害性低分子はマウス大脳皮質でBDNFを誘導した。**

# 神経変性難病克服のための創薬標的の同定

前年度までの成果

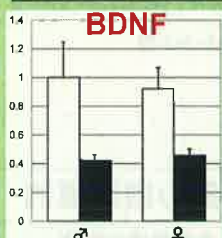
## 転倒するマウスを系統化 (TS3)



### 脊髄小脳変性症

発症: 約3人/10万人 (特定疾患)  
 原因: ポリグルタミン病に分類されることが多い  
 病態: 脚(手)の痙攣に始まり、進行性である  
 治療: 抗痙攣剤・筋弛緩剤による対処療法

### 小脳マイクロアレイ解析



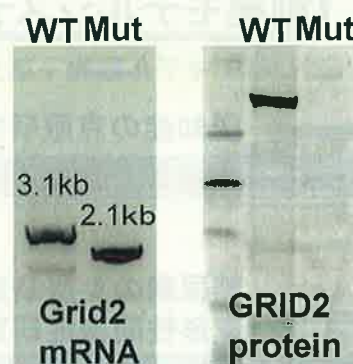
BDNFやCaMK1の発現低下  
 ↓  
 該当するマウスモデル無し  
 (バイオインフォマティクスP)  
**SIK2の関与も示唆される**

## リンケージ解析による責任遺伝子の同定に成功

---ヘテロマウスの染色体マッピング(第6染色体)---



### Grid2(グルタミン酸受容体カルシウムチャンネル)



### SIK2/Grid2 ダブル変異マウス



既存のGrid2変異マウスでは遺伝子発現解析がなされていない。

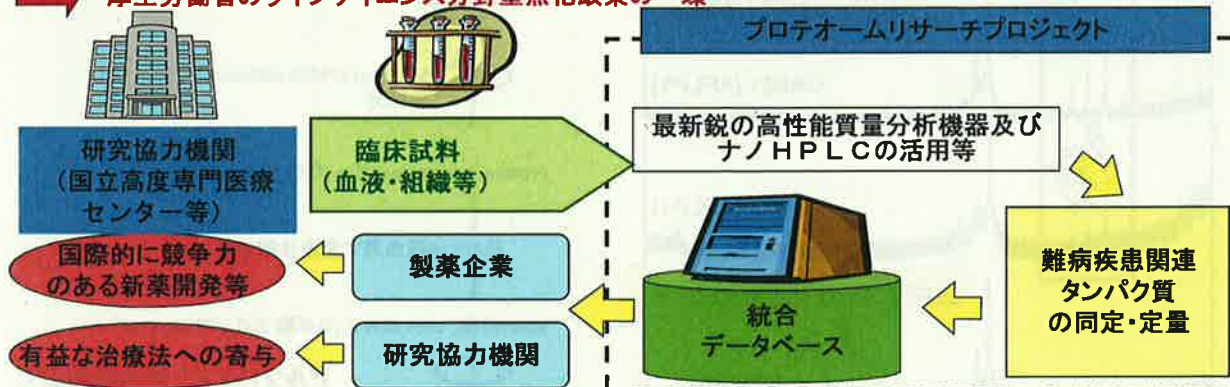
**(結果) TS3の原因遺伝子がGrid2と判明、SIK2シグナルと相互作用することも明らかとなった。さらに、Pheno+Valproで病態が改善されることが明らかとなった。**

## ヒト試料を用いた難病疾患関連タンパク質の解析研究

患者と健常者間で発現する血液や組織中のタンパク質の種類・量の違いを比較し、疾患に特有のタンパク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

#### 1. 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

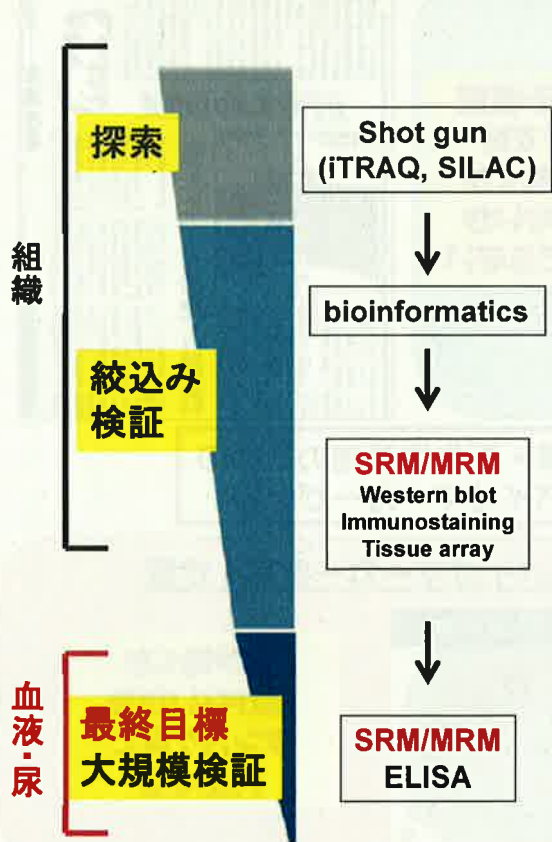
#### 2. 難病・難治性疾患のバイオマーカー探索 → 他の独立行政法人では行われていない

3. 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

#### 4. 経済的意義

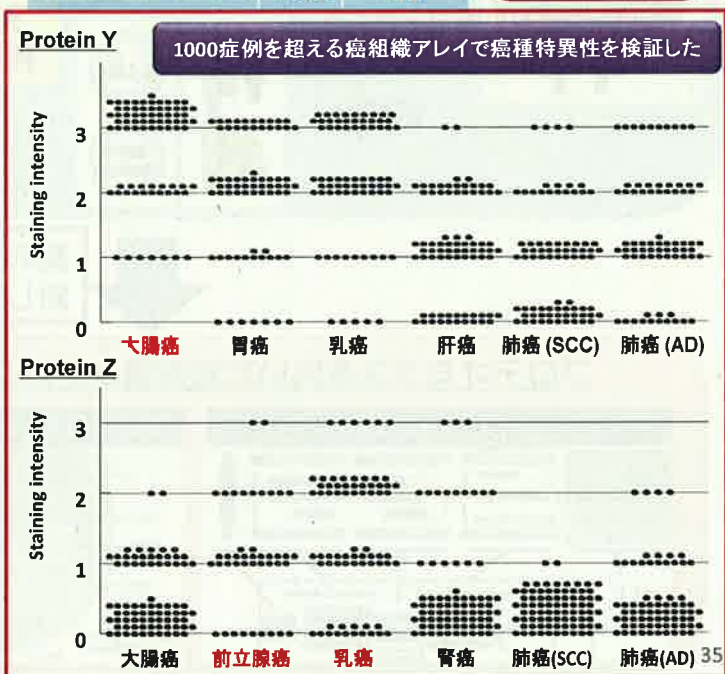
- ◆ 医療産業の活性化、国際的新薬開発競争力の向上のための強力なシーズを提供
- ◆ 無用な治療の回避・増大する医療費の削減に寄与

## 大腸癌バイオマーカータンパク質の探索と検証

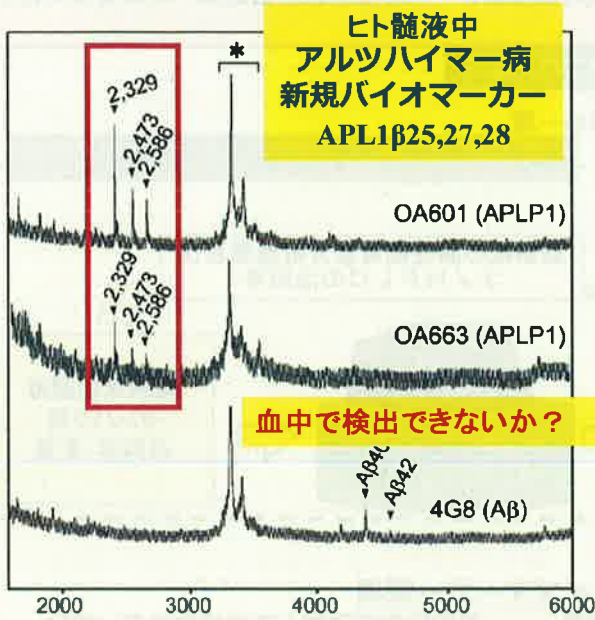


バイオマーカー	探索	検証 (SRM/MRM)
大腸癌膜タンパク質	5566	118
乳癌膜タンパク質	5122	49
乳癌リン酸化ペプチド	4012	20

**SRM/MRM法**  
従来の検証法では  
なしえなかった大規模な  
バイオマーカーの検証を実現！



# アルツハイマー病新規バイオマーカーペプチドの定量



大阪大学精神科との共同研究

方法:免疫沈降法により血漿からAPL1βを精製する

血漿 5ml ←内部標準(SI peptide)を加える

50k filter (YM50 Millipore)  
約80分

Protein A sepharoseビーズでpreclear 3回

抗APL1β抗血清で免疫沈降する

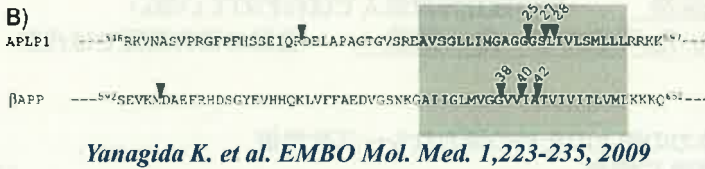
washの後、20% ACN 0.1% ギ酸 200 μlでsuspend

SRM/MRM測定

アルツハイマー病患者髄液で見出されたマーカーを血液診断に利用できないかを検討する

血漿 1ml 中  
APL1β25 : 1.57fmol  
APL1β27 : 1.38fmol  
APL1β28 : 0.71fmol

現在知られている血中タンパク質の中で最も微量なタンパク濃度



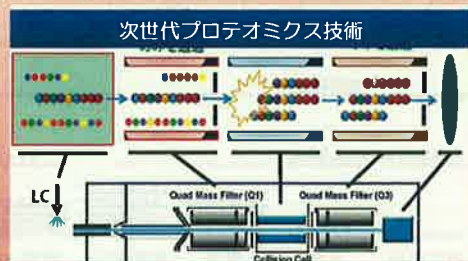
定量質量分析法(SRM/MRM法)により血漿中の超微量バイオマーカーを定量できた!!

# 分子標的薬の有効性の新規評価系の確立



薬の効果・副作用予測のための新しいバイオマーカーが必要

## プロテオミクスを用いた超微量タンパク質バイオマーカー探索・定量



薬が効くか効かないかをタンパク質で判定する

# 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

- ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- ・幹細胞制御プロジェクト
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

38

バイオインフォマティクスプロジェクト


概要


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

### H23年度の計画・方法・結果

 **Sagace: 医学・生命科学データベースの一括横断検索サイトを公開**

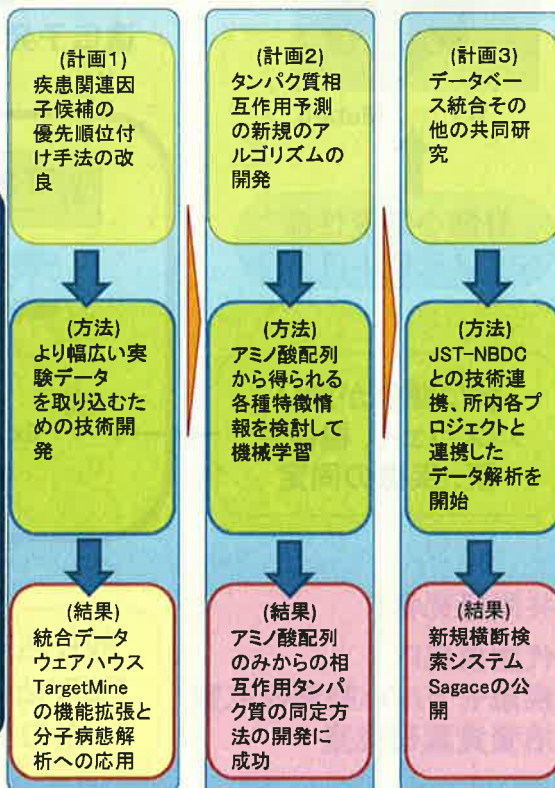


**対象)**  
創薬・疾患研究関連データベース  
(国内の約300データベース)

**例)**  
実験データ  
・遺伝子発現データ  
・プロテオミクス・データ

**生物資源**  
・疾患モデルマウス  
・培養細胞

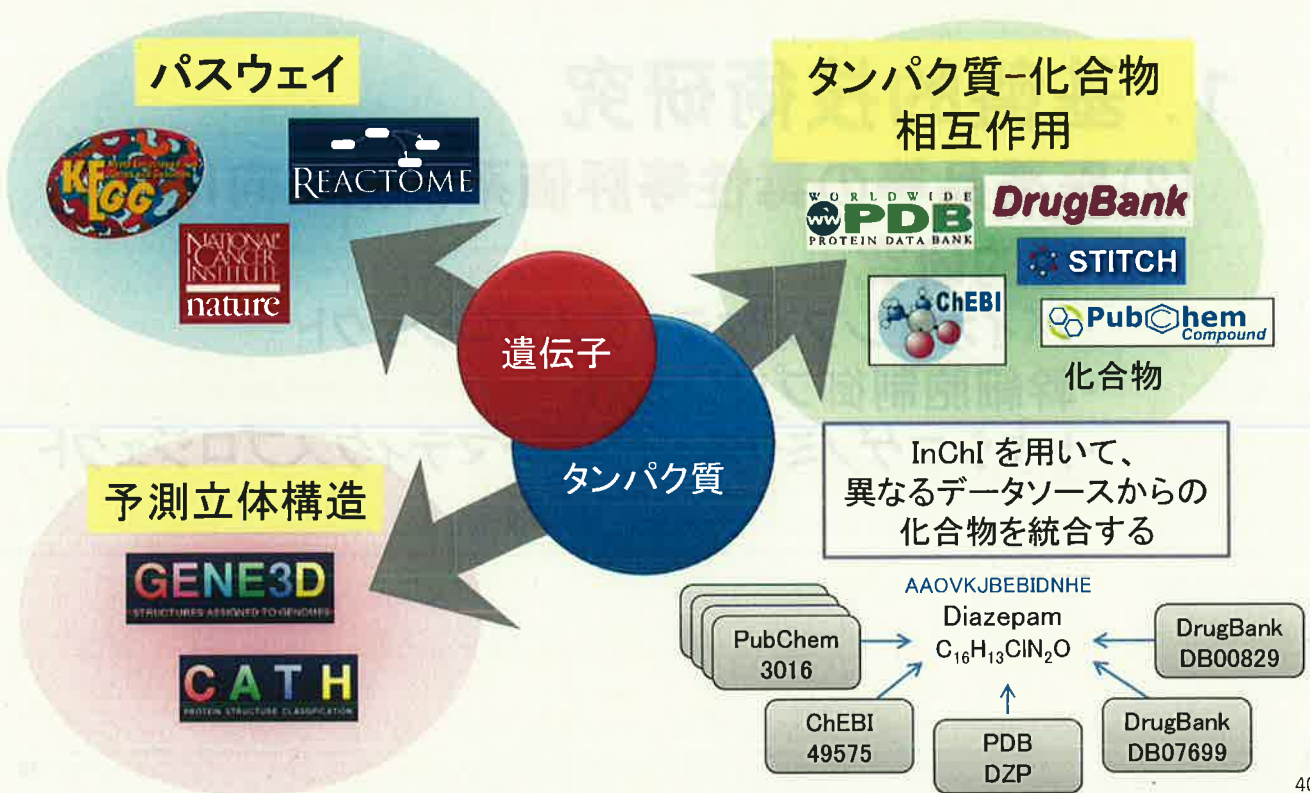
<http://sagace.nibio.go.jp/>



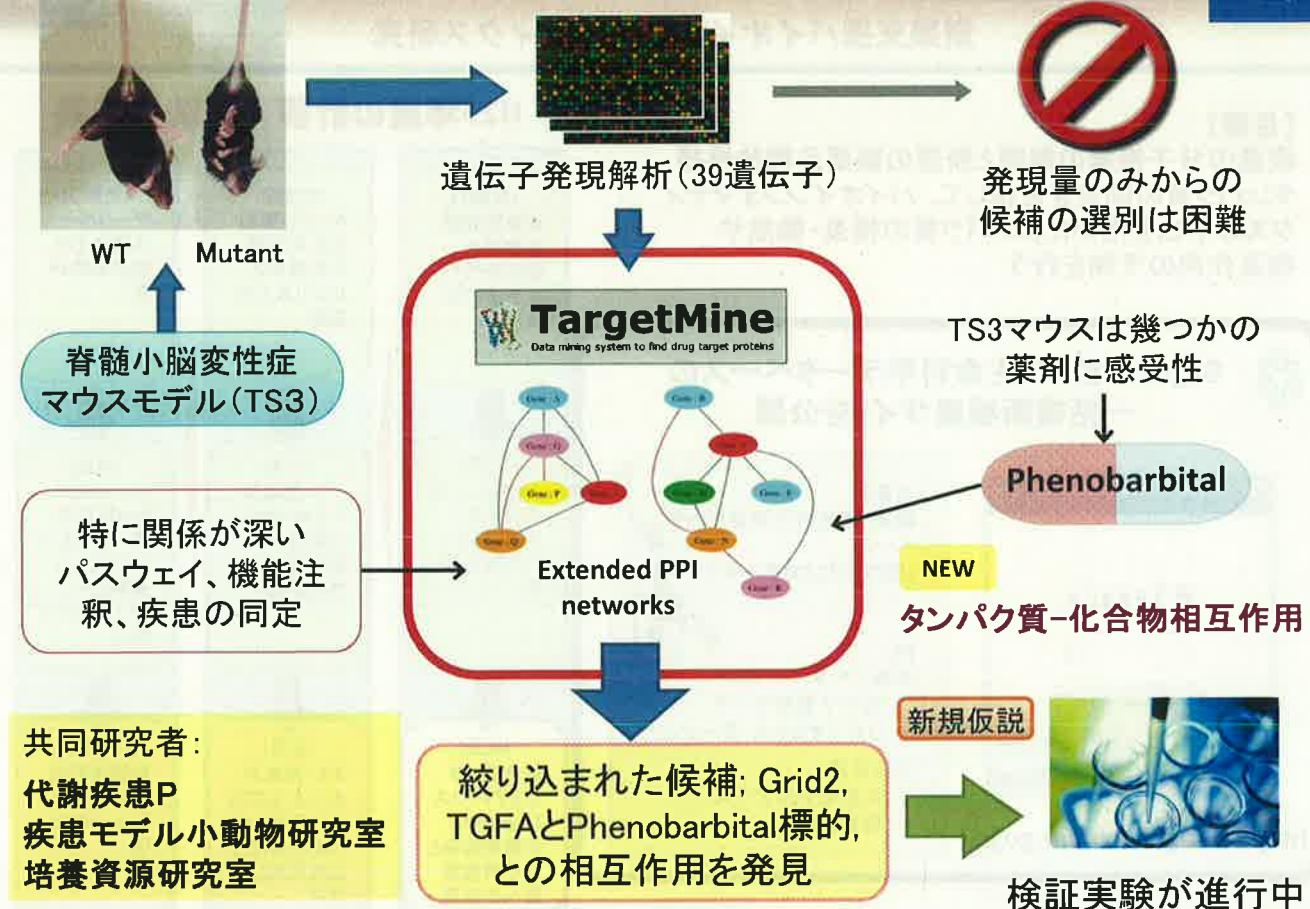
※「医薬基盤研究所におけるデータベース開発と統合」  
(バイオインフォマティクス、難病研究資源研究室、政策倫理研究室、トキシコゲノミクスインフォマティクス)

39

化合物、パスウェイ、予測立体構造などの新規データの統合



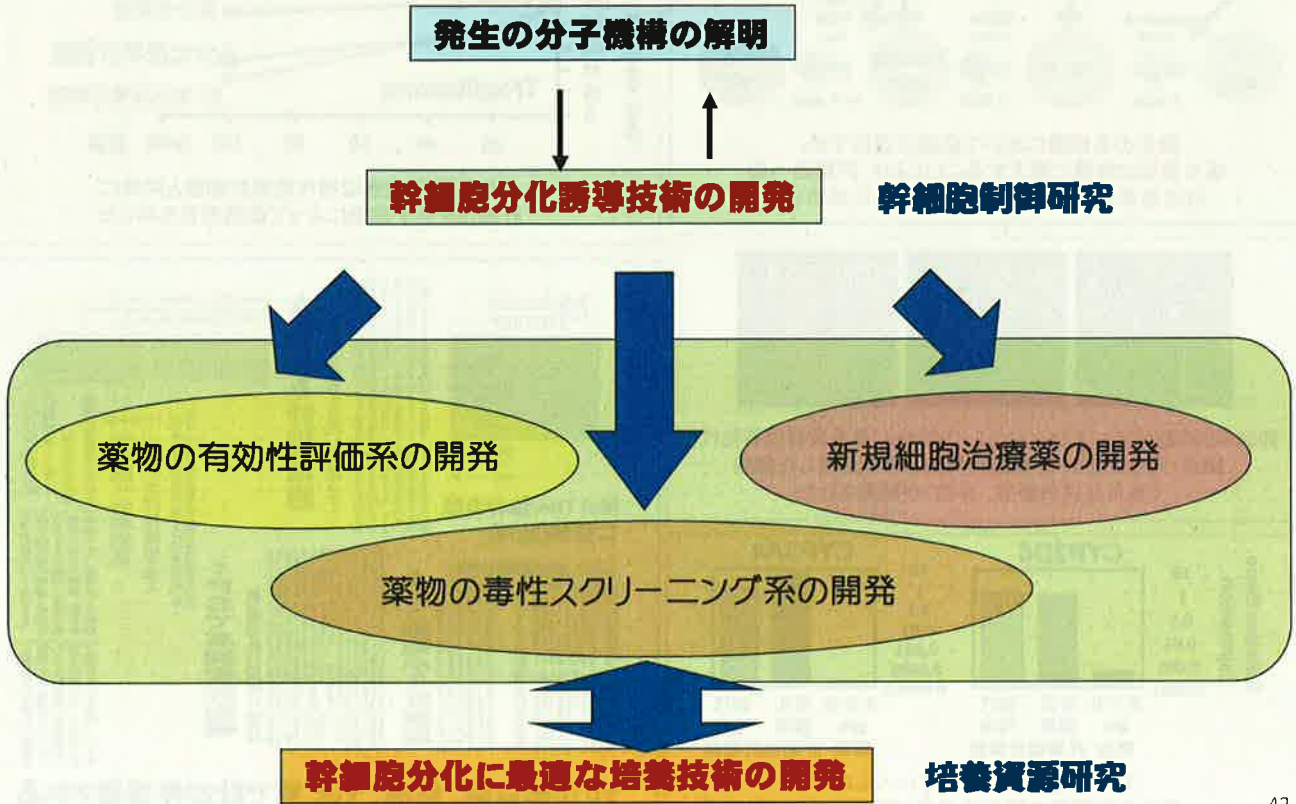
40



共同研究者:  
代謝疾患P  
疾患モデル小動物研究室  
培養資源研究室

41

# 幹細胞の効率的分化と培養環境の整備

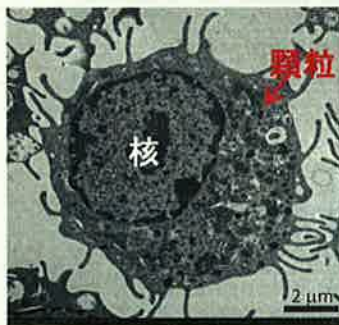


## iPS 細胞からマスト細胞への分化誘導

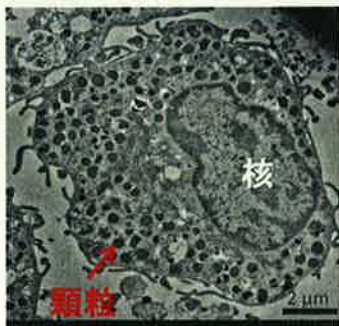


### 形態学的特徴

骨髄由来  
マスト細胞  
(BMMC)



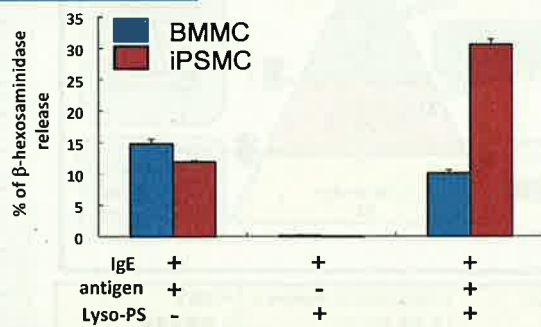
iPS細胞由来  
マスト細胞  
(iPSMC)



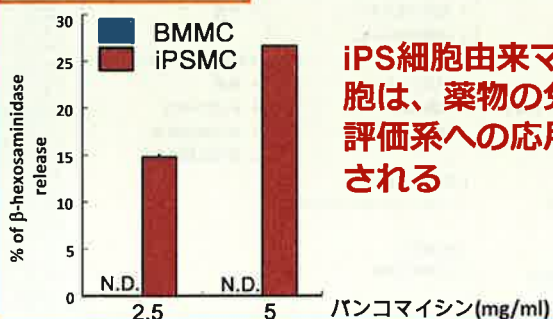
細胞質内に顆粒の蓄積が観察された

### 脱顆粒応答能

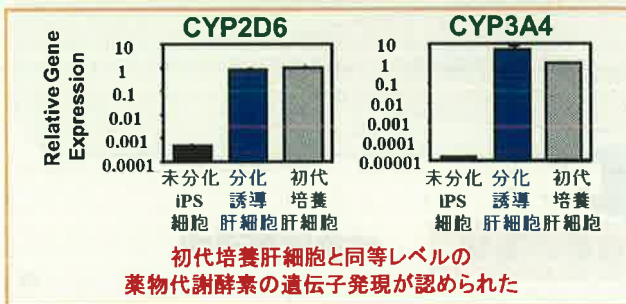
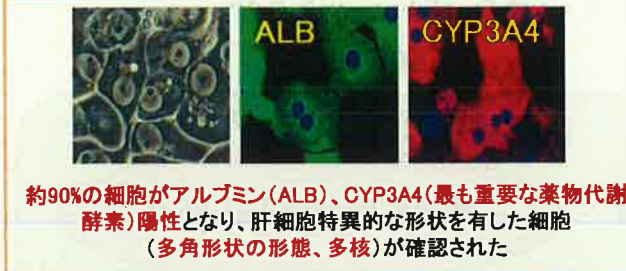
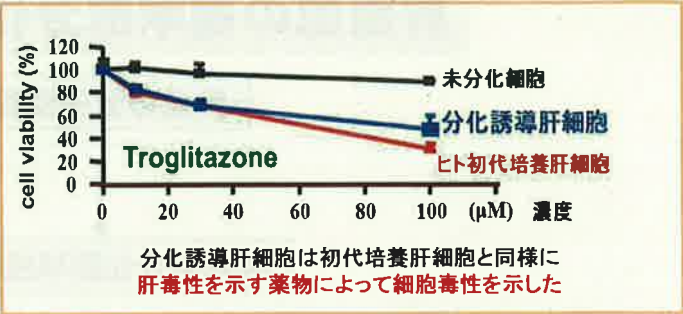
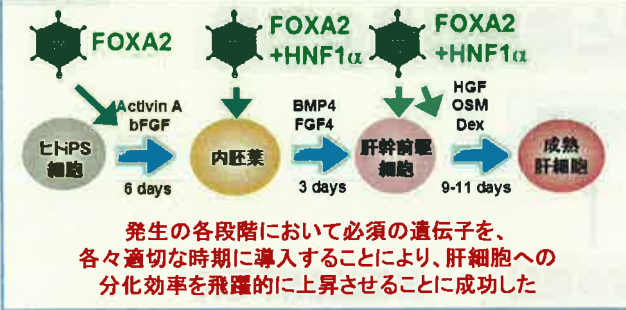
#### IgE依存的な応答



#### IgE非依存的な応答



iPS細胞由来マスト細胞は、薬物の免疫毒性評価系への応用が期待される



Molecular Therapy

本物並み肝臓細胞  
肝細胞へ効率成長  
iPSで高純度肝組織  
新薬毒性試験に期待

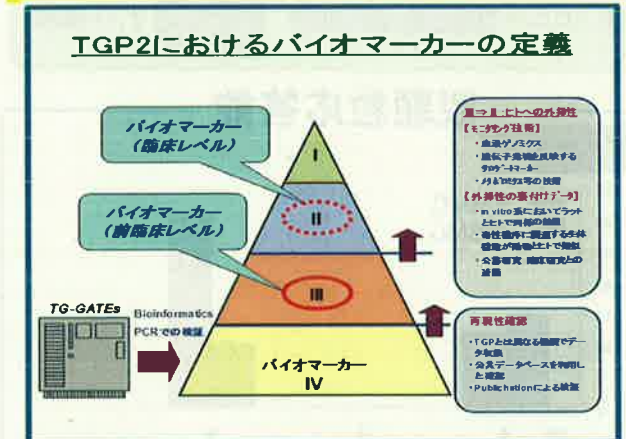
Mol Ther誌の表紙に採用(2012)

8~9割の高効率で作製

2010年以降、新聞、テレビ等で計20件報道される

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

安全性バイオマーカー(BM)探索



<p>&lt;病理フェノタイプ&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞壊死</li> <li>再生</li> <li>胆汁うっ滞             <ul style="list-style-type: none"> <li>胆汁うっ滞型</li> <li>肝原性</li> </ul> </li> <li>肝細胞肥大             <ul style="list-style-type: none"> <li>酵素誘導</li> <li>ペルオキシソーム増生</li> <li>ミトコンドリア肥大</li> </ul> </li> <li>脂肪化</li> <li>線維化</li> <li>Phospholipidosis</li> <li>炎症(細胞浸潤)</li> <li>Kupffer活性化</li> <li>色素沈着(溶血性沈着)</li> <li>腫瘍(非遺伝毒性)</li> </ul>	<p>&lt;分子メカニズム, Pathway&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>酸化ストレス</li> <li>グルタチオン枯渇</li> <li>トランスポーター</li> <li>核内レセプター</li> <li>小胞体ストレス</li> <li>アポトーシス</li> <li>TNFαシグナル</li> <li>細胞周期</li> <li>特異性</li> </ul> <p>&lt;毒性発現時期&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>APR (Acute Phase Response)</li> </ul> <p>&lt;代謝物&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>反応性代謝物</li> </ul>	<p>&lt;腎臓&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>尿管壊死</li> <li>腎乳頭壊死</li> <li>糸球体障害</li> <li>炎症</li> </ul> <p>&lt;血液(全身病態)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>貧血</li> <li>トリグリセリド</li> <li>血液凝固異常</li> <li>肝毒性関連変化</li> </ul>
---	--	---

5カ年研究成果

(BM-IV: 57, BM-III: 36, BM-I/II: 2)

概要

研究番号	研究内容	BM-IV	BM-III	BM-I/II
1	...	...	...	...
2	...	...	...	...
3	...	...	...	...
4	...	...	...	...
5	...	...	...	...
6	...	...	...	...
7	...	...	...	...
8	...	...	...	...
9	...	...	...	...
10	...	...	...	...
11	...	...	...	...
12	...	...	...	...
13	...	...	...	...
14	...	...	...	...
15	...	...	...	...
16	...	...	...	...
17	...	...	...	...
18	...	...	...	...
19	...	...	...	...
20	...	...	...	...
21	...	...	...	...
22	...	...	...	...
23	...	...	...	...
24	...	...	...	...
25	...	...	...	...
26	...	...	...	...
27	...	...	...	...
28	...	...	...	...
29	...	...	...	...
30	...	...	...	...
31	...	...	...	...
32	...	...	...	...
33	...	...	...	...
34	...	...	...	...
35	...	...	...	...
36	...	...	...	...
37	...	...	...	...
38	...	...	...	...
39	...	...	...	...
40	...	...	...	...
41	...	...	...	...
42	...	...	...	...
43	...	...	...	...
44	...	...	...	...
45	...	...	...	...
46	...	...	...	...
47	...	...	...	...
48	...	...	...	...
49	...	...	...	...
50	...	...	...	...
51	...	...	...	...
52	...	...	...	...
53	...	...	...	...
54	...	...	...	...
55	...	...	...	...
56	...	...	...	...
57	...	...	...	...
58	...	...	...	...
59	...	...	...	...
60	...	...	...	...



# 安全性バイオマーカー探索

## バイオマーカーⅣ(TGP2分類)の抽出

平成23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**21種**のバイオマーカーⅢの特定に成功した。

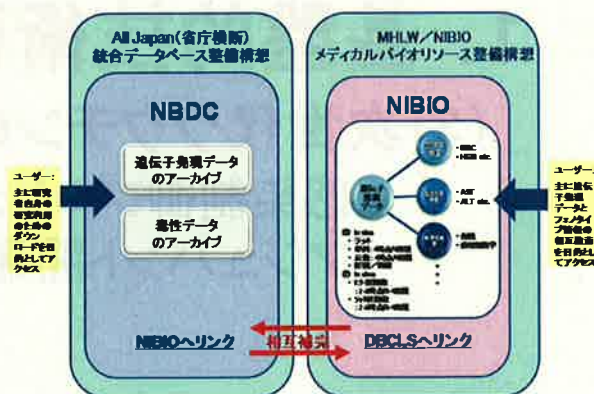
1. ラット単回投与試験及びラット肝細胞で肝臓のPPAR $\alpha$  アゴニスト活性を評価する判別マーカー
2. ラット反復投与試験で肝臓の脂肪化を予測・診断する判別マーカー
3. ラット単回(24時間目)及び反復投与試験で肝臓の好酸性顆粒状変性を予測・診断する判別マーカー
4. ラット単回及び反復投与試験で肝臓の壊死を予測する判別マーカー
5. ラット単回投与試験で肝臓の酸化ストレスを評価するためのスコアリング用途マーカー
6. ラット反復投与試験で肝臓の酵素誘導型小胞体増生を診断する判別マーカー
7. ラット反復投与試験(15あるいは29日目)で肝臓の発がん性を予測する判別マーカー
8. ラット単回及び反復投与試験の血漿で腎臓の障害を診断するメタボノミクスマーカー
9. ラット単回及び反復投与試験の全血で肝臓の壊死を診断するためのスコアリング用途マーカー
10. ラット反復投与試験で肝臓のデータから血液凝固不全を診断する判別マーカー
11. ラット単回及び反復投与試験で腎臓の乳頭障害を予測・診断する判別マーカー
12. ラット単回及び反復投与試験で肝臓の糖代謝活性低下を評価するためのスコアリング用途マーカー
13. ラット単回及び反復投与試験で肝臓の脂肪酸生合成能を評価するためのスコアリング用途マーカー
14. ラット単回及び反復投与試験で肝臓の細胞増殖活性を評価するためのスコアリング用途マーカー
15. ラット単回及び反復投与試験で肝臓の脂質代謝活性亢進の分子メカニズムを評価するための診断マーカー
16. ラット肝細胞で肝臓のリン脂質症を予測する判別マーカー
17. ヒト肝細胞で肝臓のPPAR $\alpha$  アゴニスト活性を評価する判別マーカー
18. ヒト及びラット肝細胞(24時間曝露)で肝臓の小胞体ストレスを予測するための判別マーカー
19. ラット単回及び反復投与試験で肝臓の壊死を評価するためのp53, TNF $\alpha$ メカニズムに基づいたスコアリング用途マーカー
20. i-Compass
21. ラット単回投与試験で肝臓の壊死を診断する血漿中肝臓特異的mRNA/バイオマーカー

46

# トキシコゲノミクスデータの公開

## (1) 【基盤研からの公開】

昨年度、第1期プロジェクト(TGP1)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データおよび毒性データ)を平成23年2月25日に医薬基盤研究所ホームページより公開した(名称:Open TG-GATEs)が、今年度は、第2期プロジェクト(TGP2)で取得した39化合物に係るデータを平成24年1月18日からOpen TG-GATEsより追加公開した。



## (2) 【バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)からの公開】

(1)のデータのうち、昨年度は、TGP1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データ)をバイオサイエンスデータベースセンターに寄託し、平成23年3月18日から公開したが、今年度は、Open TG-GATEsから公開している毒性データを含む残りのデータの全てを寄託し、平成23年2月25日より公開した。

47

## トキシコゲノミクスデータの公開

### (3) 【トキシコゲノミクスプロジェクト毒性データ集】

TGP1で取得した131化合物に係る毒性データ(血液学的検査, 血液化学検査, 病理学的検査等)をトキシコゲノミクスプロジェクト毒性データ集としてまとめ, 出版した. 当書籍は, 大学図書館, 日本毒性病理学会会員, 日本毒性学会会員等は無償提供した. また, PDF版を作製し, 医薬基盤研究所ホームページより公開した.



### (4) 【遺伝子発現データ取得に係る標準操作手順書(SOP)の公開】

プロジェクトで確立した遺伝子発現データ取得に係るSOPを医薬基盤研究所ホームページより公開した.

### (5) 【デジタル画像化病理組織標本の公開】

TGP1およびTGP2で実施した毒性試験で取得した病理組織標本をデジタル画像化する作業を完了させた. 本データは, 平成24年3月30日に医薬基盤研究所ホームページより公開した. 加えて, 全公開データをバイオサイエンスデータベースセンターに寄託し, 4月13日より当センターのデータベースからも公開した.

48

## 1. 基盤的技術研究

### (3) 次世代ワクチンの研究開発

- ・感染制御プロジェクト
- ・アジュバント開発プロジェクト

予測のつかないインフルエンザパンデミックに即応できる新たなワクチンデザインを構築する

インフルエンザウイルス  
A型144種類 (HA 16種類、NA 9種類)

北大の喜田宏博士らが整備した144種類のインフルエンザAウイルスライブラリーを用いてワクチン用種ウイルスを作成、保存する

新たなインフルエンザパンデミックが発生したときにその原因ウイルス株に近い保存株を培養細胞により増殖し、ワクチンを作製する

ワクチンの経鼻接種法を用いて交叉防御効果によりウイルスの感染を確実に予防する

50

この方法でワクチンを作成することにより・・・

数か月から1年以上かかるワクチン作成時間を  
4分の1以下に短縮することが可能

培養細胞によるウイルス増殖  
鶏卵と違い、ワクチン作成の制約を受けにくい

インフルエンザパンデミックが発生した時に、パンデミックウイルスに特異的なワクチンを作成・流通するまでの緊急用ワクチンとして早急に作成・利用することが可能

51

# マウスへの経鼻免疫およびウイルス感染のスケジュール

Days 0 and 21

Day 35

Day 49

不活化全粒子ワクチン経鼻接種  
A/duck/Hokkaido/Vac-3/2007

(H5N1)

ワクチン 3 μg群  
ワクチン非接種群

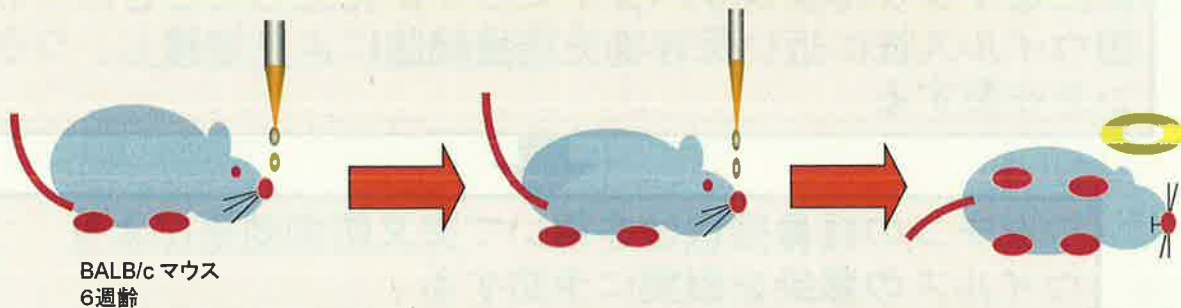
インフルエンザウイルス  
経鼻感染 (100 × LD50)

A/Hong Kong/483/97 (H5N1)  
ワクチン株と同じHA抗原性

A/Peregrine falcon/Hokkaido/810/09  
(H5N1) (Clade 2.3.4)

ワクチン株から最も大きな変異の生じた  
HA抗原性

体重・生存率  
測定



北海道大学大学院獣医学研究科、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターとの共同研究

# 不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

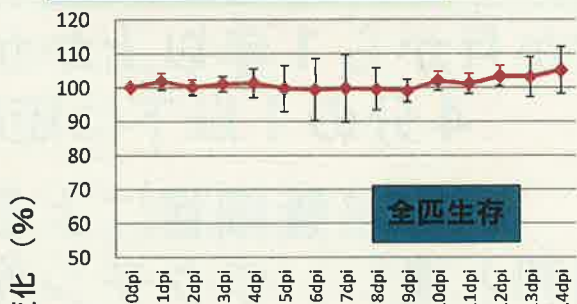
A/HongKong/483/97

北海道大学大学院獣医学研究科、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターとの共同研究

Vaccine 非接種

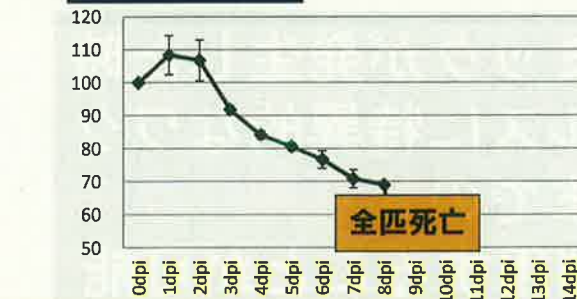


Vaccine 3μg/dose 経鼻接種

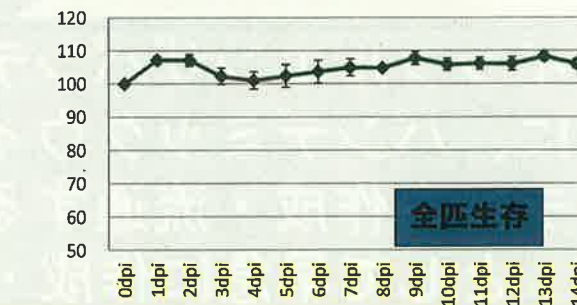


A/Peregrine falcon/Hokkaido/810/09

Vaccine 非接種

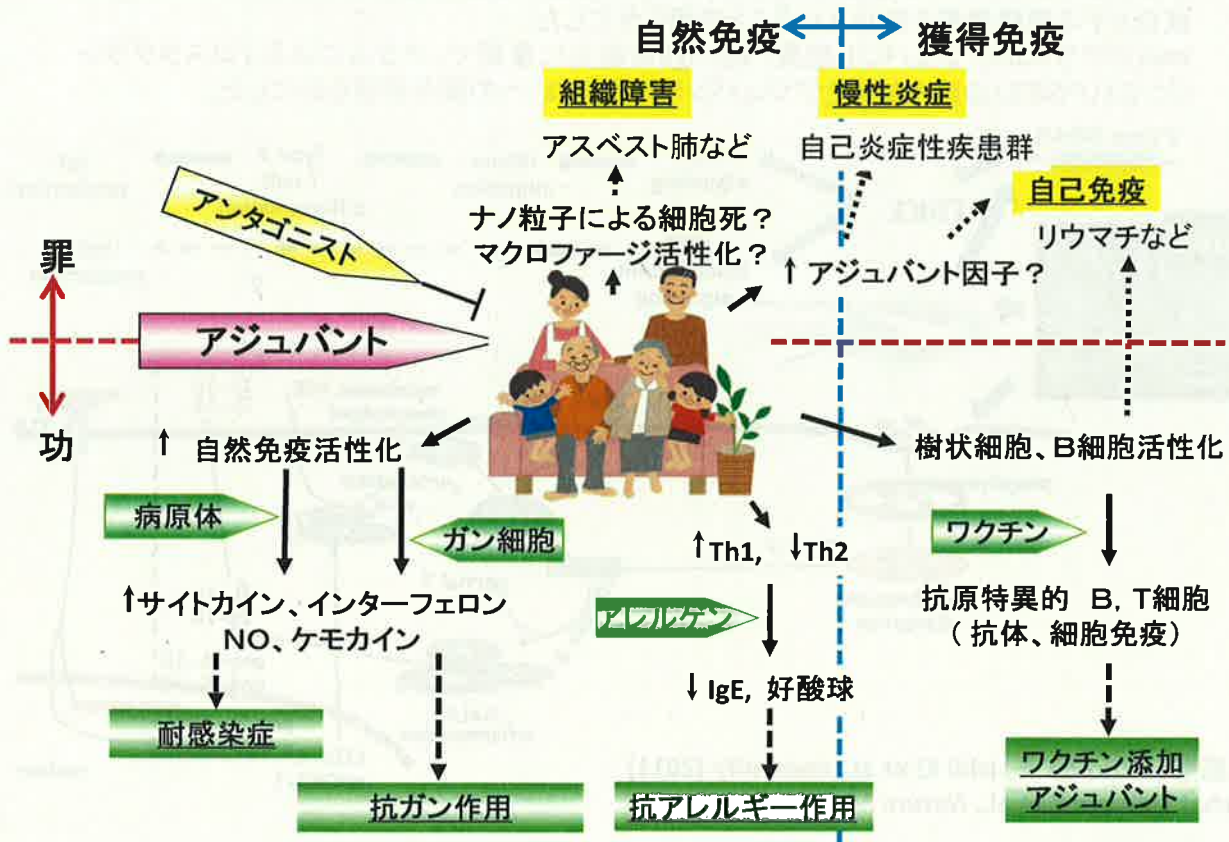


Vaccine 3μg/dose 経鼻接種



ライブラリーから作製したワクチンは、同じ亜型の変異ウイルス株に対する交叉防御効果を示す

# 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



54

## 核酸アジュバントの開発研究と臨床応用

成果： ヒト型CpGODN(K3)をアジュバントとしたマラリアトラベラーズワクチンの前臨床試験を終了し、PMDA治験前相談を平成24年3月29日終了。平成24年度中の医師主導型治験開始を目指す。

- ・研究実施場所： 大阪大学医学部附属病院
- ・共同研究チーム： 阪大病院未来医療センター、阪大微研会、ジーンデザイン、微生物病研究所

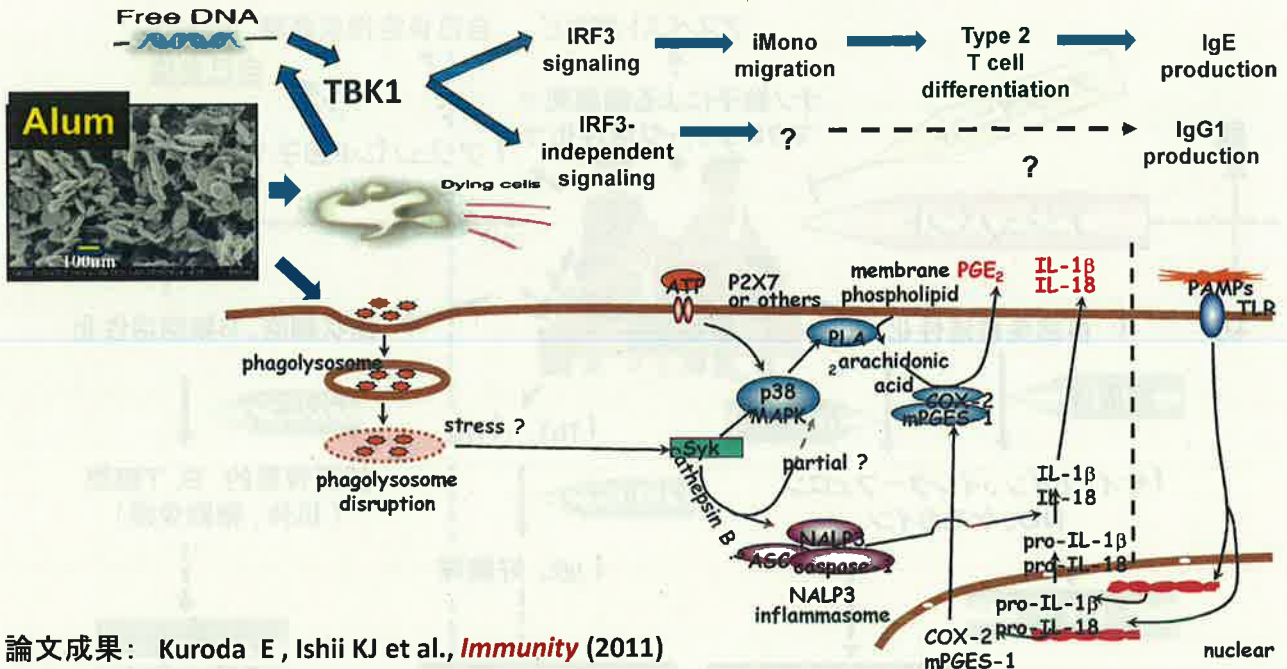
ヒト型CpG-ODNの開発研究を国内ベンチャー企業と協同して行い、平成22年度にGMP基準での製造に成功した。このことは日本初の核酸アジュバントの製造・品質保証を意味し、マラリアワクチン試験へ向けたステップとしても意義が高い。

\*\*\* 上記の成果を受けて、マラリアワクチンに加え、日本で開発予定の肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン、ガンワクチンにおいても、ヒト型CpG-ODNを添加したワクチンの開発を目指した前臨床試験にむけ共同研究を予定している(一部すでに開始)。

# アラムのアジュバント作用機序解明の重要な成果

アラムがマクロファージを活性化し、好中球の遊走と細胞死を誘導し細胞由来DNAを主成分とする網状物質を放出させることを明らかにした。

DNAがアラムのアジュバント効果、特にIgEの産生に重要で、アラムによるプロスタグランジンE2 (PGE2)の産生機構とアジュバント効果(Th2)への関与を明らかにした。



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

## 「次世代アジュバント研究会」を2回開催

■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) |
| ○ノバルティスファーマ(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)



## 2. 生物資源研究

### (1) 難病・疾患資源研究

- ・難病資源研究室、政策・倫理研究室
- ・培養資源研究室
- ・疾患モデル小動物研究室

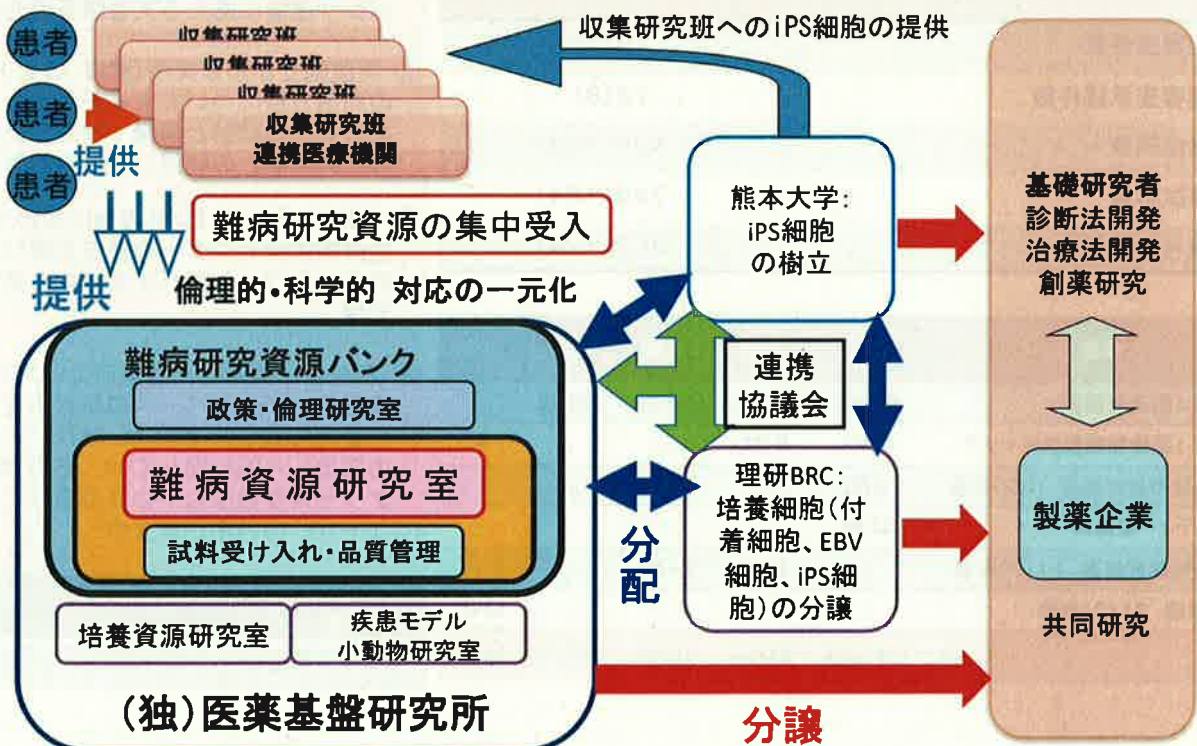
58

難病資源研究室、政策・倫理研究室

概要

### 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



59

# 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



## 難病資源の集積実績 H23年度 ( )はH22年度

## 政策・倫理研究の活動実績

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

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

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

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



年次目標3000アンプル

HSより分譲(細胞)

**3539アンプル**

(H22:3288アンプル)

年次目標は十分に達成！！

基盤研より分譲(難病細胞) **23件46アンプル**

110万円

(H22:14件30アンプル)

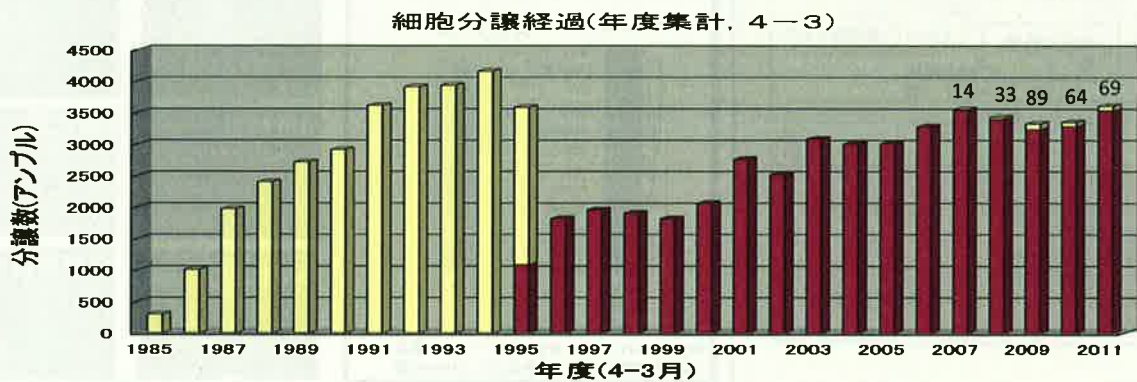
(ヒトiPS細胞)

**11件23アンプル(企業:4件5アンプル)**

115万円

(H22:18件34アンプル(企業:7件19アンプル))

⇒合計 225万円



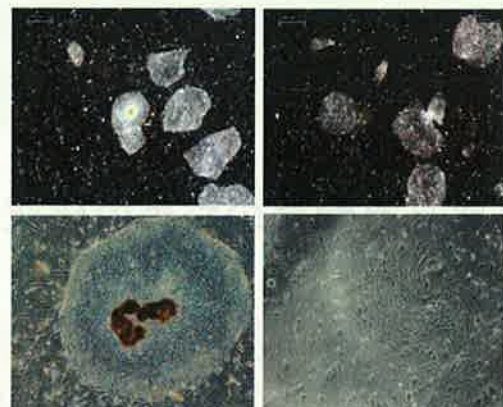
62

## 細胞培養士の養成及び世界初の資格認定

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



【iPS細胞実習生による継代後の写真】

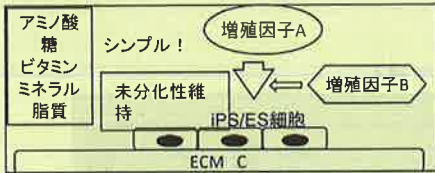


# 開発した動物由来成分不含ESF-FX培地の評価【企業との共同研究】

## 平成22年度までの研究

国際的に産業応用可能な動物由来成分不含の培地が求められている。  
 →ESF-FX開発  
 →H22年度までに特許出願。

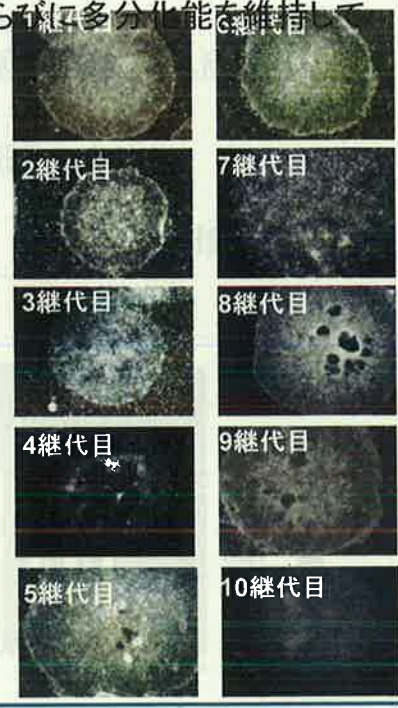
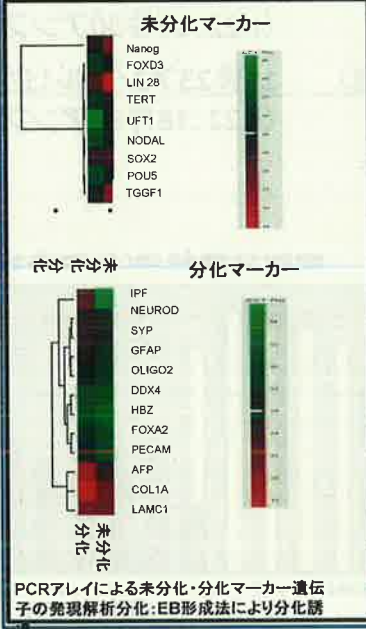
**Chemically defined serum-free cultureの開発は国内唯一。**  
**ESF-FXは国内唯一の独自開発培地！**



- 【メリット】  
 既知の組成からなるシンプルな組成のため、  
 ①ロット差なく、  
 ②薬剤感受性が高く、  
 ③分化誘導に従順、  
 ④成分のトレイサビリティを管理しやすい、  
 ⑤安価。

## 平成23年度

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



## 本研究所における疾患モデル動物開発の特色ある点

### (1) 疾患モデル動物開発

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

### (2) 実験動物バンク事業

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

疾患モデル動物



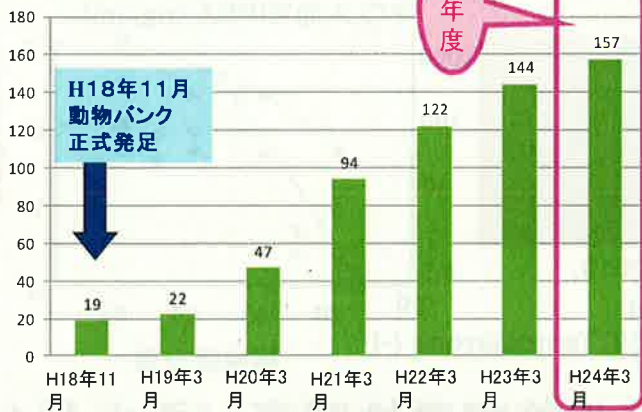
医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ



☆医薬品開発の促進  
 ☆難病治療の促進

国民の健康維持推進へ

①分譲可能系統数



③マウス分譲



②寄託件数

寄託系統数 : 48

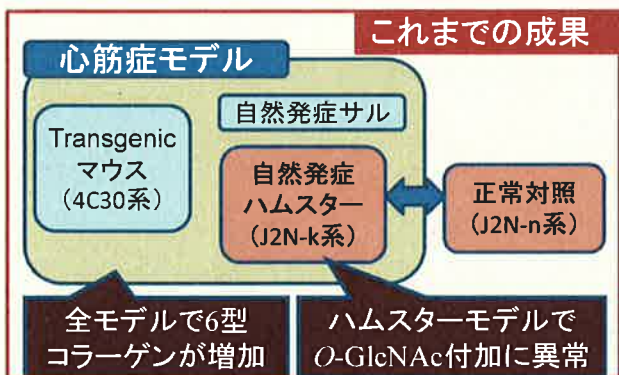
資源化系統数: 13

④実験動物サポートサービス

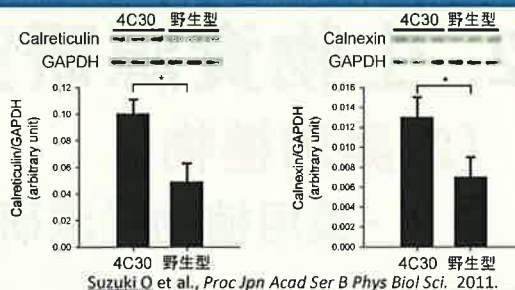
実験動物サポートサービス	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度
マウス凍結胚・精子の保護預かり(継続分含)	16	24	62	138	165	249
胚凍結	0	6	4	32	39	23
精子凍結	6	1	6	23	37	57
凍結胚からの生体作出	3	4	2	20	24	25
凍結精子からの生体作出	2	0	0	1	2	21
合計	27	35	74	214	267	375

今年度  
約40%増  
(昨年度比)

心筋症マウス心臓小胞体蛋白質を介した発症機序解明



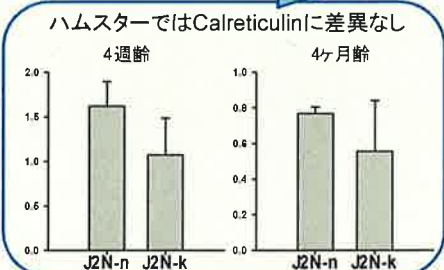
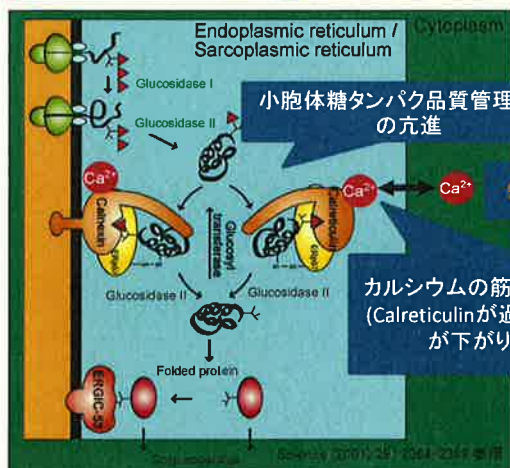
マウスモデルの発症機序解明を目指して小胞体(筋小胞体)蛋白質の量を調査



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

糖鎖異常

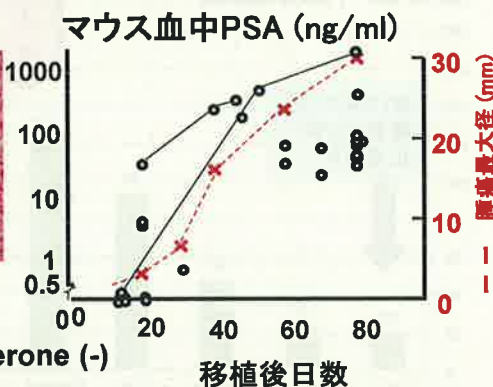
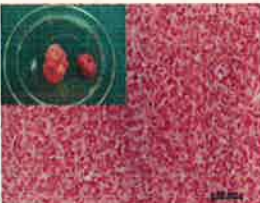
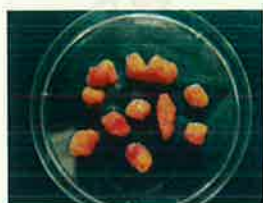
4C30マウスに特異的な変化



心筋症

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

## 前立腺がん

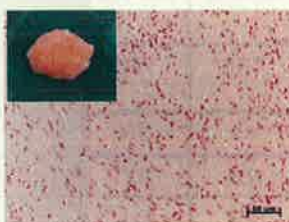


転移巣 7.31.2009,  
PSA; 5.6 ng/ml

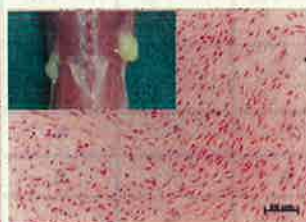
4<sup>th</sup> Xenograft; 11.4.2010,  
PSA; 72.7 ng/ml  
C3H/HeJ-*scid*; *bj*; *LPS*- 2530, Testosterone (-)

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

直腸原発



原発巣  
倍化時間: 1年



移植2カ月後  
C3-*scid* bg 1016

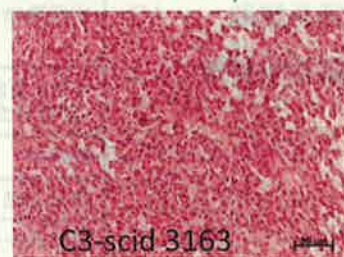


移植7カ月後



2代目移植6カ月後

肝転移症例



C3-*scid* 3163  
c-kit(+), CD34(+), DOG-1(+), SMA(-),  
Desmin(-), S100(-)

## 2. 生物資源研究

### (2) 薬用植物

・薬用植物資源研究センター



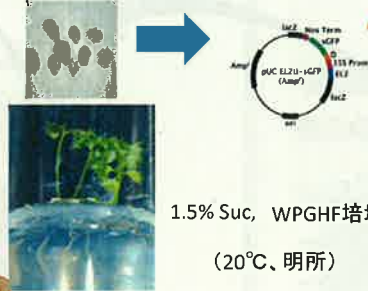
薬用植物: 医薬品及びその原料、健康食品等として重要



栽培技術の確立と野生薬用植物の栽培化

新品種等の育成・作出

ケン種子 硫酸処理 Plasmid DNA添加



薬用植物資源の量的確保

ナショナルレファレンスセンターとしての役割

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

バイオテクノロジー等の応用

有効成分の解析と医薬品  
リード化合物の探索

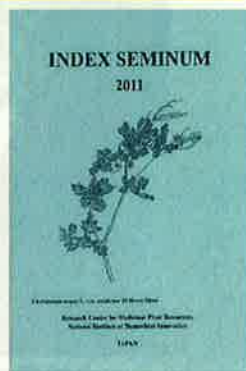


## 「植物目録 (List of Plants 2011)」の刊行

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

## 「種子交換目録 (Index Seminum 2011)」の刊行

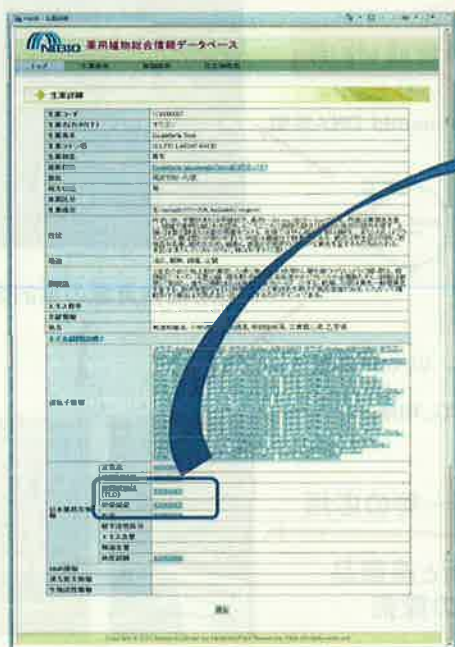
397機関 (62ヶ国) に送付し、90機関からの請求に対し1,351点の種子を送付した。



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

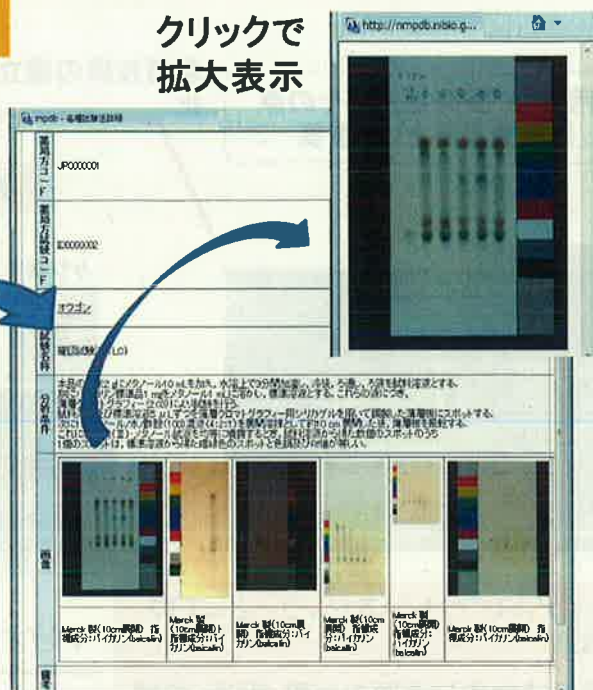
生薬検索・植物検索・化合物検索の  
3種の検索トップページ

例)生薬オウゴンの詳細情報



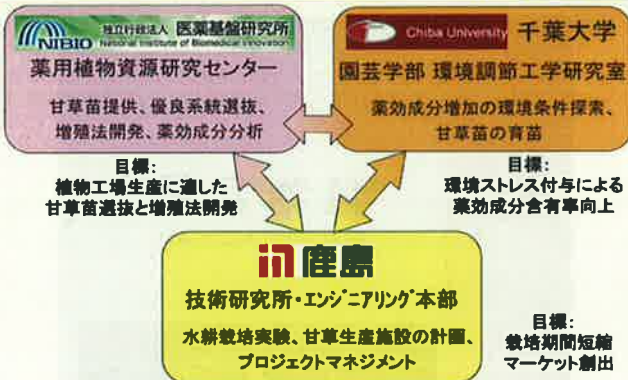
構築したデータベースシステム

クリックで  
拡大表示



日本薬局方情報  
確認試験法(TLC)詳細表示

## ウラルカンゾウ人工水耕栽培システムの開発 (2008年11月～)



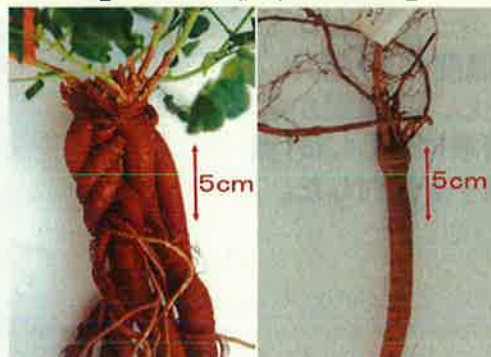
関連特許2件を共同出願(鹿島建設・基盤研)

特許出願2010-250701「養液栽培システム及び養液栽培方法」

特許出願2010-250700「カンゾウ属植物株及びカンゾウ属植物増殖方法」

第9回産学官連携功労者表彰において厚生労働大臣賞を受賞！！

【300日 栽培の状況】



水耕栽培

土耕(筒栽培)

# 薬用植物資源の新品種育成に関する研究

## 1) ハトムギ新品種「北のはと」

2007年3月15日 品種登録 (No.15003)



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



北菓楼  
「北のはと」入り  
はとむぎクッキー  
2011年11月15日発売

## 3) シャクヤク新品種

「べにしずか」に次ぐ品種登録候補として「No. 513」を選抜した



登録申請中「べにしずか」  
● 収量、成分は万能型  
● 摘花が短縮可能



新品種候補「No.513」  
● 収量が極めて高い  
● さび病抵抗性が高い

## 2) ハトムギ新品種「はとろまん」

品種登録申請中「はとろまん」  
● 果実・種子が大粒の多収性、温暖地向き品種  
● 2011年度、埼玉県秩父市で実証栽培を実施



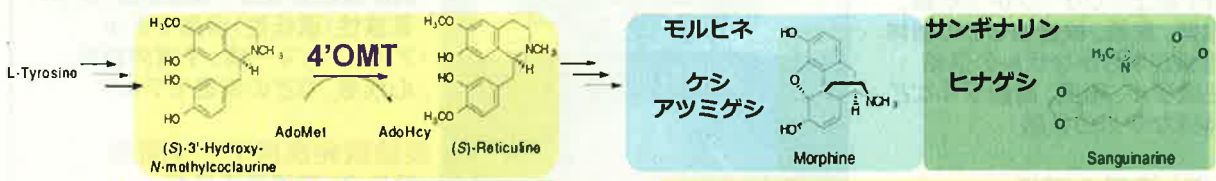
# ケシ、アツミゲシ、ヒナゲシの遺伝子識別

違法ケシの意図的、非意図的な拡散を防止するため



よく似ており、幼植物期での判別は困難

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



Primer sets	M	アツミゲシ	ヒナゲシ
Pr21S + A		+	-
Pseti21S + A		-	+
Primer set	M	アツミゲシ	ケシ
134-10r-Srev2 + Arev		+	+

植物種識別用プライマーセットの選択	ケシ	アツミゲシ	ヒナゲシ	その他
ケシ・アツミゲシプライマー Pseti21S + A	+	+	-	-
ヒナゲシプライマー Pr21S + A	-	-	+	-
アツミゲシプライマー 134-10r-Srev2 + Arev	-	+	-	-

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

ケシ、アツミゲシ、ヒナゲシの3植物種を識別可能なプライマーセットの開発に成功 75

## 2. 生物資源研究

### (3) 霊長類

#### ・霊長類医科学研究センター

76

霊長類医科学研究センター

### 霊長類医科学研究センターのミッション

概要

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

#### 高品質医科学研究用霊長類

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

#### 技術と情報の提供

・繁殖育成技術  
・高品質化技術  
・個体情報データベース



#### 動物福祉への配慮

#### 霊長類を用いた医科学研究

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

実験誘発疾患モデル開発  
・感染症、循環器疾患等

基盤技術開発  
・幹細胞研究、生殖工学技術等



77



高品質の医学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

高品質カニクイザルの生産：SRV/D排除によるSPF化

SPF個体の推移

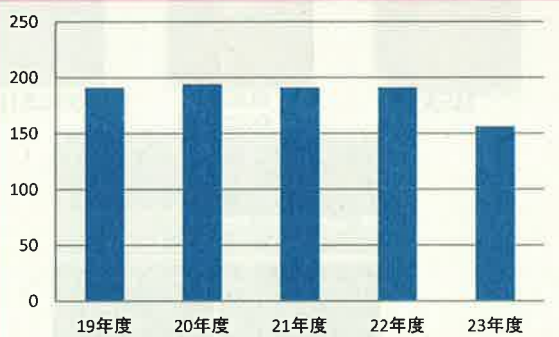
18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度
192	199	342	401	508	537

離乳時におけるSRV/D非感染個体（SPF）の抽出

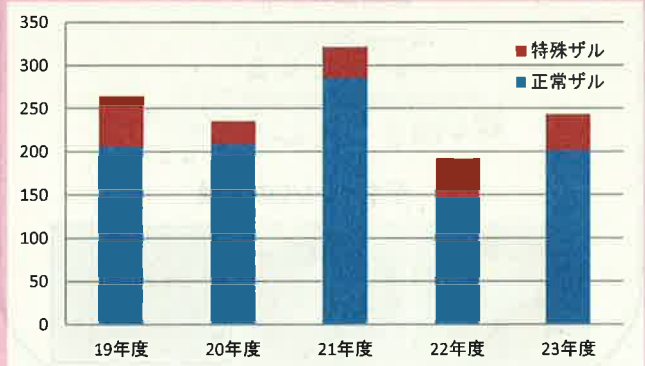
総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
144	6 (4.2%)	138 (95.8%)

例：高品質カニクイザルの生産効率がアップした！！

各年度別のカニクイザル生産頭数



各年度別のカニクイザル供給頭数

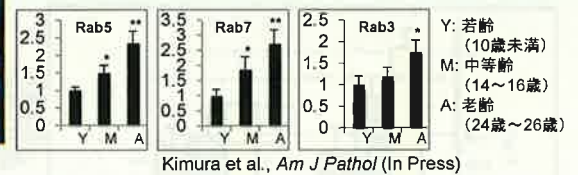


例：カニクイザルの安定供給を達成！！

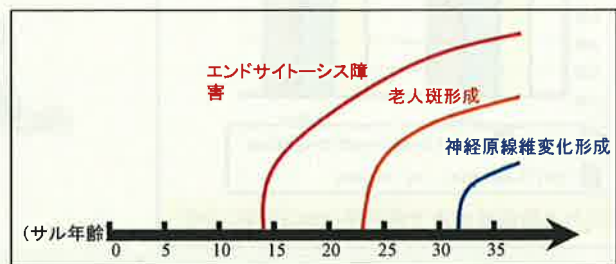
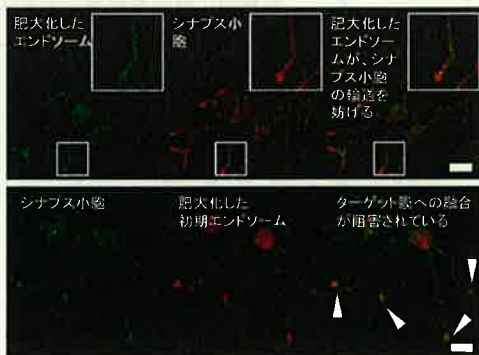
Traffic Jam仮説に基づく孤発性アルツハイマー病(AD)の病態機序解明と予防・治療薬の開発



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



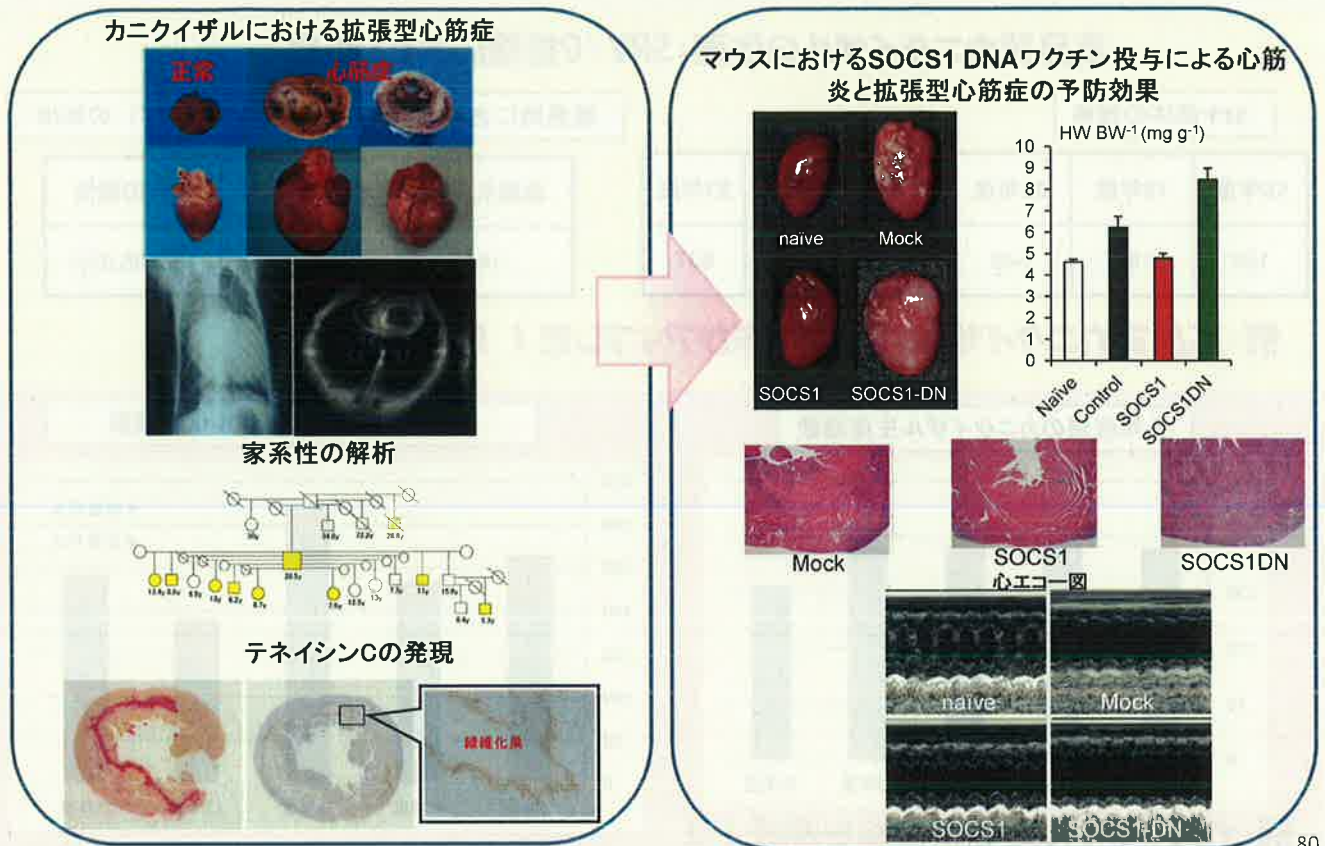
ダイニンの機能低下が引き起こす**エンドサイトーシス障害**は、シナプス小胞の順行輸送や膜融合を阻害し、**神経伝達物質の放出・取り込みそのものを阻害することが明らかとなった！**



Traffic Jam仮説を大きく支持する結果がin vivoで得られた！

今後の研究計画

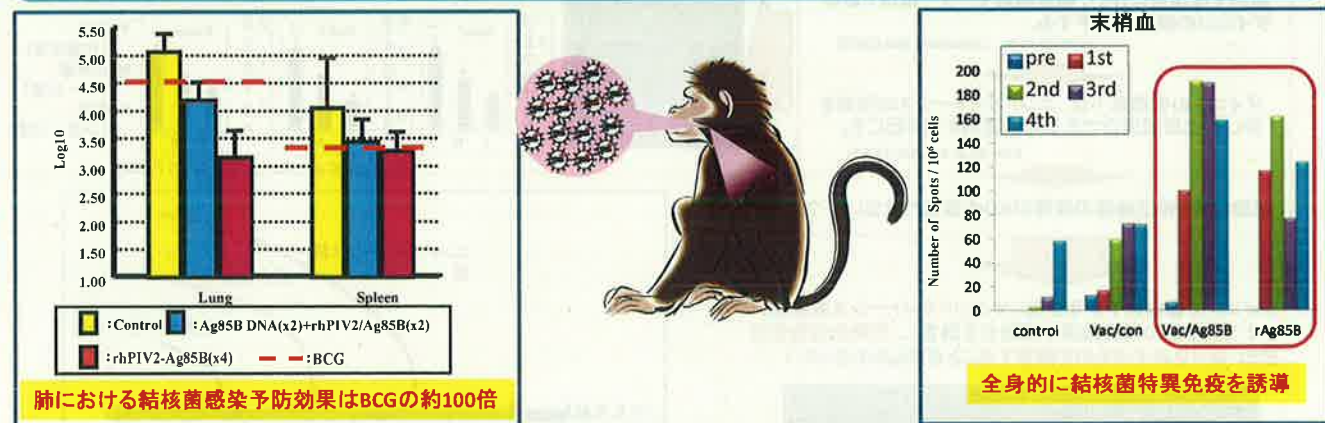
- ①エンドサイトーシス障害の予防・改善をターゲットとする新規AD予防薬の開発を目指す。
- ②非観血的にエンドサイトーシス障害を検査できる新規バイオマーカーの探索を行い、AD発症リスクのスクリーニング技術開発を目指す。
- ③人為的にエンドサイトーシス障害を誘発できる実験的技法を開発して、加齢性変化を反映した新規ADモデル動物の開発を目指す。



J Immunol. (In Press) 80



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



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

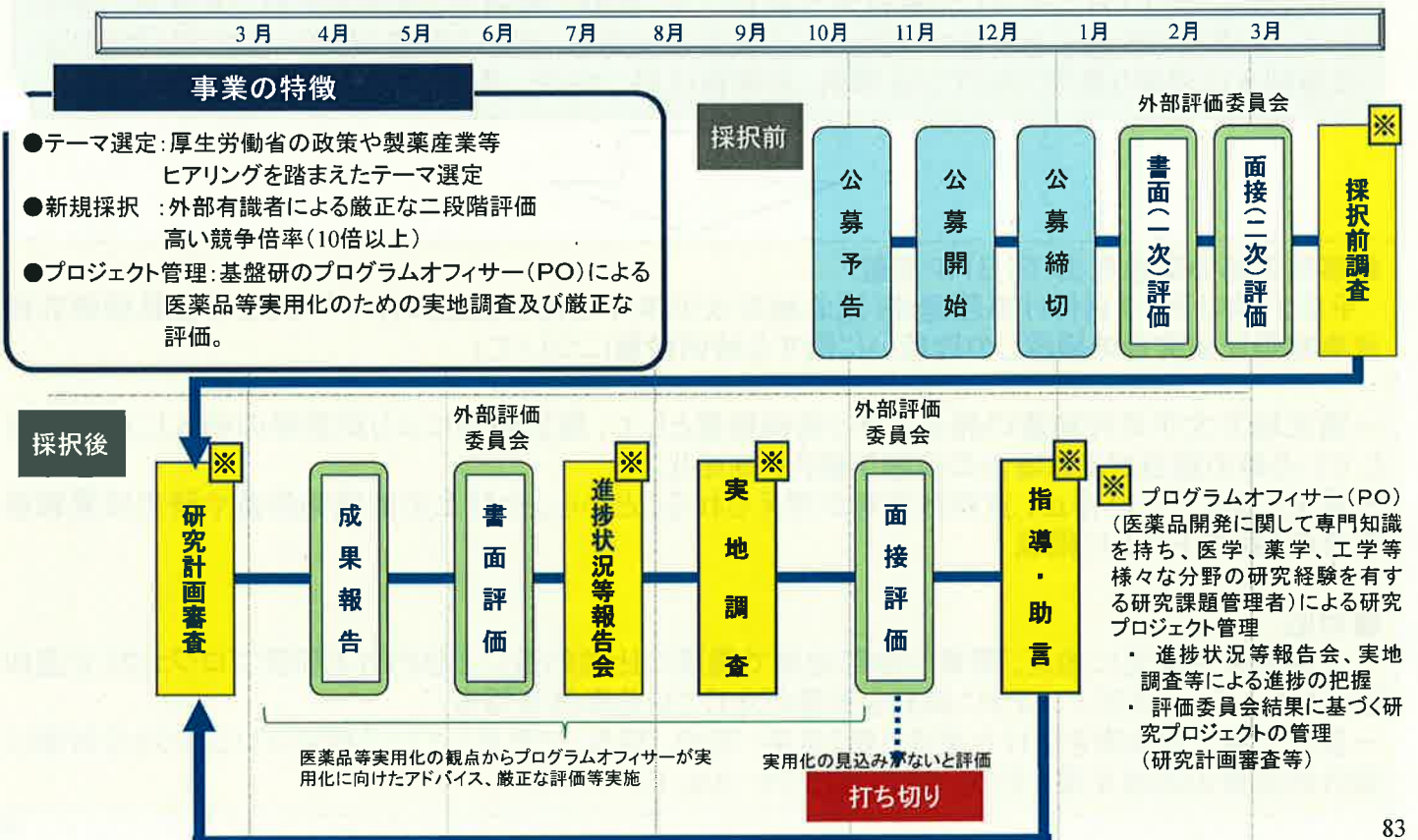
- 本研究に関する臨床治験に対しNGO法人AERAS研究所が支援を表明
- NGO法人Stop TB PartnershipおよびNGO法人RESULTSが協力を表明

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

## 3. 研究開発振興

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

### 基礎研究推進事業の進捗管理



## 平成23年度継続研究プロジェクト一覧

分野		採択数
平成20年度採択プロジェクト	(1)核酸・抗体医薬品等新世代型医薬品開発分野	2課題
	(2)画期的医薬品・医療機器開発分野	5課題
	(3)がん関連ゲノム異常解析国際共同研究分野	1課題
平成21年度採択プロジェクト	(1)エピゲノム異常等に関連した新治療領域開発分野	2課題
	(2)画期的医薬品・医療機器開発分野	8課題
	(3)若手研究者支援分野	4課題
平成22年度採択プロジェクト	(1)画期的医薬品・医療機器開発分野	8課題
	(2)創薬等技術促進分野	9課題
	(3)若手研究者支援分野	4課題

84

## 東日本大震災における研究継続支援について

平成23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、本事業で支援する研究プロジェクトの被災状況等を、直ちに調査。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、連絡自体が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

平成23年3月17日付け事務連絡「東北地方太平洋沖地震の発生に伴う平成22年度基礎研究推進事業委託研究費の繰越しの取扱いに関する特例措置について」

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

### ●対応

- ー北海道及び東北に加え、関東や中部地域で震源に比較的近いと思われる研究プロジェクトを追加調査したところ、研究インフラに深刻な影響が生じている事例等報告
- ー震災で甚大な被害を受けた東北3県(岩手、宮城、福島)で実施している研究プロジェクトを対象に、委託研究費の追加支援を行う。(6プロジェクト:49,674千円)

85

# 研究費の適正使用の推進

## 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23年度実施数

65か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。

86

# 研究費の柔軟かつ弾力的な交付

## (1) 流用枠の拡大(変更の届出が必要となる範囲)

- 平成21年度 → 費目毎で20%を超える変更  
平成22年度 → 直接経費総額の20%の範囲内へ流用制限を緩和  
平成23年度 → **直接経費総額の30%の範囲内に拡大**

今後、より一層利用しやすい研究費にするため、他の競争的資金との費用間流用ルールの一統化を目指し検討を行っている。

## (2) 繰越し手続きの簡素化

「委託研究事業に係る委託研究費の取扱いについて」の規程を改訂を行い、繰越し事由の拡大と繰越し手続き書類の簡素化を行った。

- 平成22年度 → 繰越し申請書の作成様式 **A4用紙5枚**  
平成23年度 → 繰越し申請書の作成様式 **A4用紙2枚**

## (3) 支出基準の明確化

他の研究テーマと備品や試薬の共同利用等を可能にするため、他の競争的研究資金等との合算購入について事務処理要領に平成24年度版より明記。

- 平成22年度 → 個別相談とし対応  
平成23年度 → **「各項目に別段の定めがある場合を除き、原則として、用途に制限のない経費を合算して支出することができます。」**と対応

87

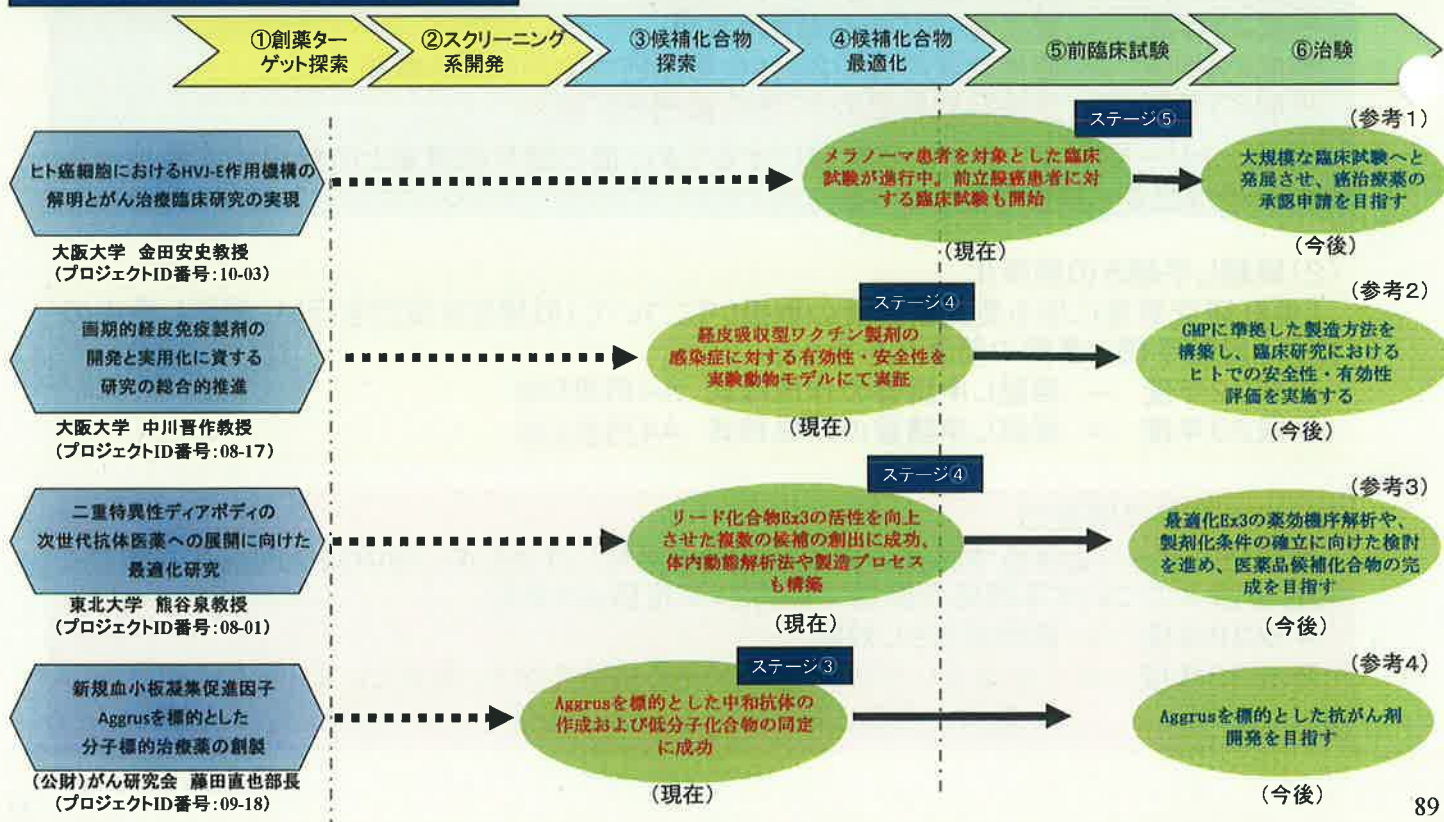
研究の進捗状況、成果について

- ・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
- ・研究成果の実用化について

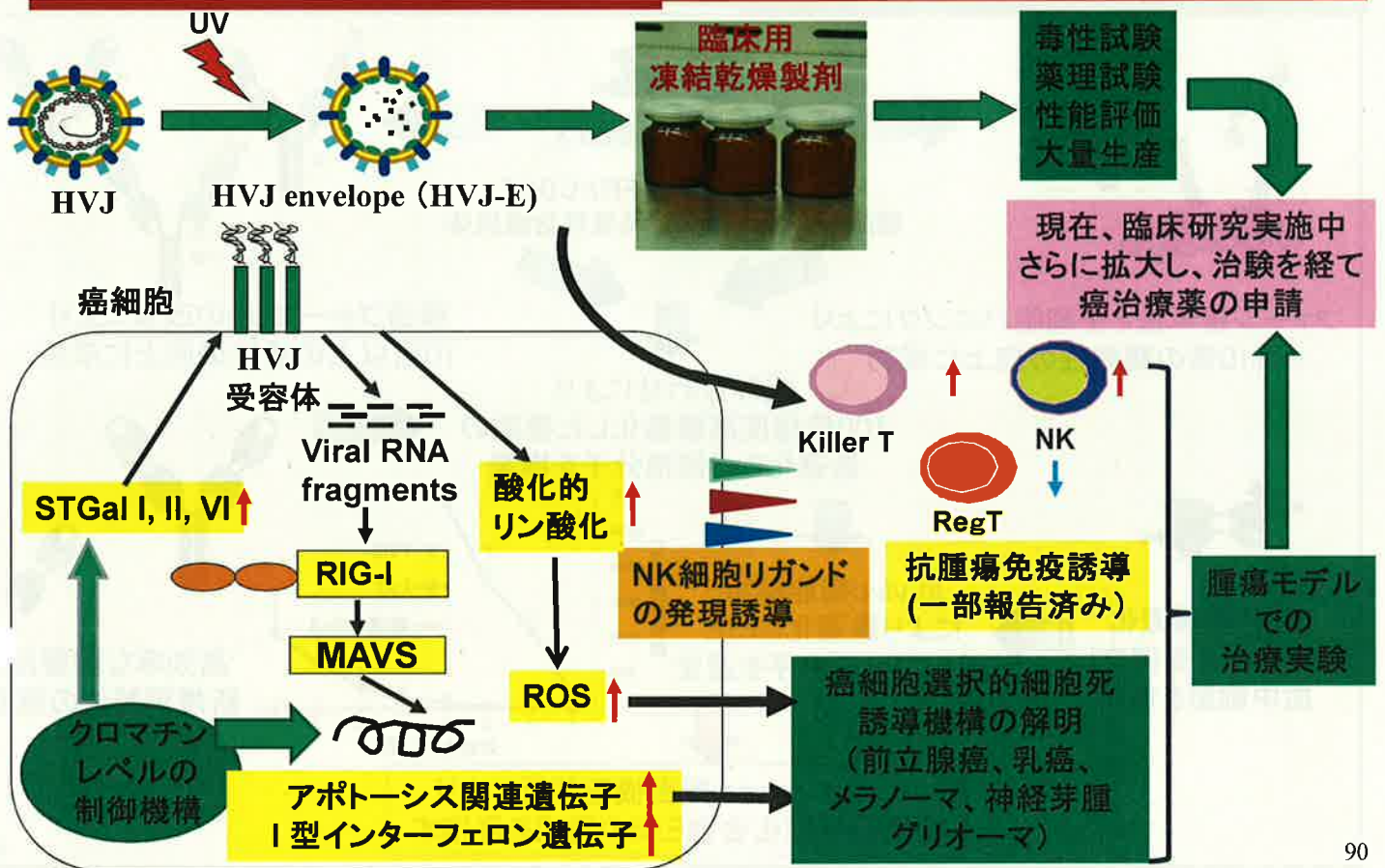
基礎研究推進事業

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



「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」



「画期的経皮免疫製剤の開発と実用化に資する研究の総合的推進」



注射投与(従来のワクチン手法)

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



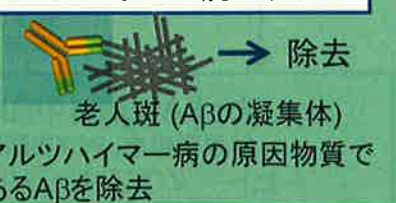
経皮免疫製剤(貼るワクチン)の開発

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

感染症ワクチン



アルツハイマー病ワクチン



経皮免疫製剤の実用化ならびに疾病治療への応用

経皮免疫製剤製造法の最適化 (コスメディ製薬株式会社)  
経皮免疫製剤のGMP準拠製造法の確立

経皮免疫製剤の前臨床研究 (大阪大学薬学研究科)  
経皮免疫製剤の安全性・有効性を実証と免疫誘導機序解析

経皮免疫製剤の臨床研究 (奈良県立医科大学医学部) (大阪大学医学系研究科)  
経皮免疫製剤のヒトにおける安全性・有効性を実証



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

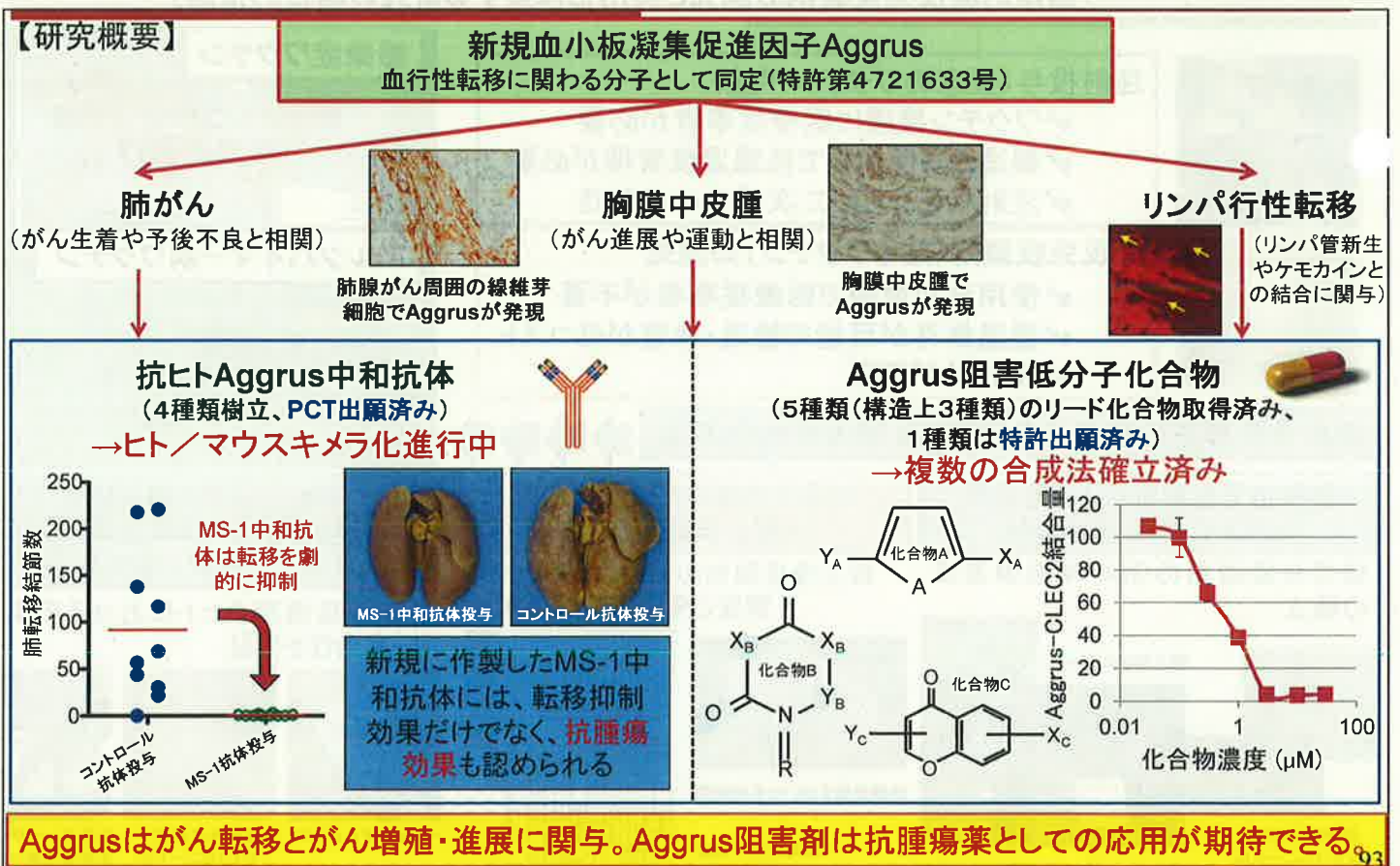
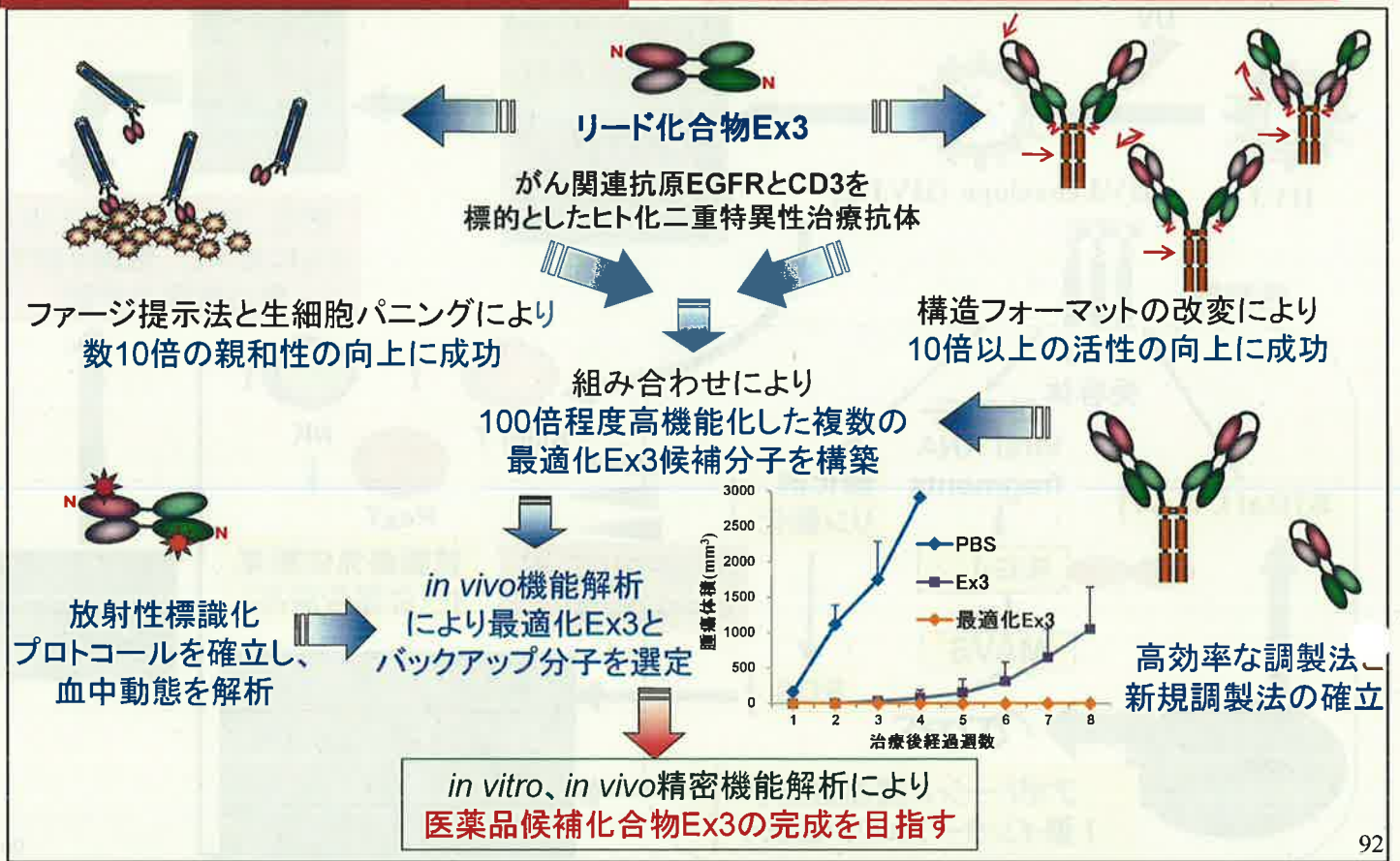
研究成果の報道

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9]

「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」



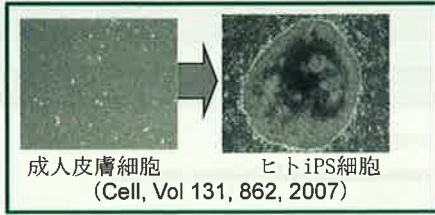


## 現在までの主な成果① (参考)

### ○ヒトiPS細胞の樹立に成功

ヒトiPS細胞の樹立については、平成19年度に史上初めて成功しました。この成果は、医薬品等化合物の安全性を判定する技術開発、再生医療等への応用を通じて、国民の保健医療水準の向上へ貢献することが期待されています。

(平成18年度採択「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」京都大学・山中教授)



### ○次世代型呼吸循環補助装置の開発に成功

我が国で死亡原因の第2位を占める心疾患及び第4位を占める呼吸器疾患について、患者の救命や生活の質(QOL)の向上に向けた治療法の研究は極めて重要です。小型で移動性・携帯性があり、耐久性に優れた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

## 現在までの主な成果② (参考)

### ○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)

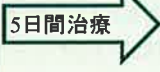


また、血液細胞の分化・増殖に関与する酵素に作用する新規白血病治療薬の開発に関する研究を行い、動物実験で治療薬としての有効性と安全性が確認された有望物質を発見しました。

(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



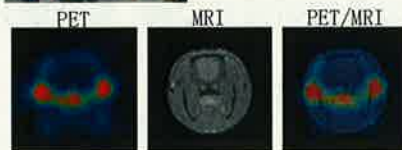
白血病細胞の減少と正常骨髄の回復

### ○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)



Na<sup>18</sup>Fによる標識

### ○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)

基礎研究推進事業にて支援している研究課題のうち、主要な学術論文への掲載やプレスリリース案件について、研究機関における広報活動等と連携しながら、随時、基盤研HPIにて公表

- 「新しい肺がん治療標的遺伝子の発見」肺がん治療に有効な新しい遺伝子融合をNature Medicine誌に掲載（総括研究代表者：松本健治国立成育医療センター研究所室長）（平成24年2月13日）
- 「多剤耐性感染症の原因となる異物排出タンパクの薬物排出機構に新発見！-分子標的創薬に向かって大きく前進-」のNature誌掲載（総括研究代表者：山口明人大阪大学産業科学研究所教授）（平成23年11月28日）
- 国際がんゲノムコンソーシアム、新しいがんゲノムデータを公開～目標を上回る、延べ2800症例以上のがんゲノムデータ公開へ～（総括研究代表者：柴田龍弘（国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野 分野長）（平成23年7月15日）
- 「転写因子Glis1により安全なiPS細胞の高効率作製に成功」のNature誌掲載について（総括研究代表者：山中伸弥京都大学教授）（平成23年6月9日）
- 「初めて東アジア人の高血圧関連遺伝子を同定」のNature genetics誌掲載について（総括研究代表者：加藤規弘 国立国際医療研究センター研究所遺伝子診断治療開発研究部部長）（平成23年5月16日）
- 世界で最初の肝臓がん全ゲノム解読解析のNature genetics誌掲載について（総括研究代表者：柴田 龍弘（国立がん研究センターがんゲノミクス研究分野 分野長）（平成23年4月19日）
- 「遺伝子挿入のないヒトiPS細胞のより簡便な樹立法の開発」のNature Methods誌掲載について（総括研究代表者：山中伸弥京都大学教授）（平成23年4月4日）



## 治験の段階まで進んだ研究課題について

○ 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「てきすとぶっく製薬産業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、委託研究推進事業では合計103件（若手研究を除く）の研究プロジェクトを支援（若手研究を含めると128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14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法の開発」（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24年3月末 現在】

- 基礎研究推進事業開始後、初めて特許使用許諾に関する成果報告があり、3研究プロジェクトにおいて、医薬基盤研究所の委託研究成果の寄与度に応じた対価の一部納付を受けた。

平成23年度に一部納付のあった研究課題数及び納付額

3課題 335,949円

### 研究課題

- ☆ 高機能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  
(小比賀聡教授・大阪大学)
- ☆ 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  
(辻川和丈教授・大阪大学)
- ☆ 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  
(熊谷泉教授・東北大学)

### セミナー、説明会の開催

#### ○産学交流セミナー(平成23.7.25大阪)

研究課題の中から、比較的近いと思われるものを選定し、企業等を対象としたセミナーを開催し、企業との研究協力(マッチング)を促進・支援しています。



研究者による説明



説明後の交流会

#### ○第5回 国際がんゲノムコンソーシアムワークショップ(平成23.7.11京都)

世界中のがん研究機関で構成する国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC: International Cancer Genome Consortium)の京都でのワークショップを、(独)国立がん研究センターならびに(独)理化学研究所とともに開催しました。

(臨床的・社会的に重要な50種類のがんについて、がんゲノムデータの解析が進んでいることを発表。併せて、新しいがんゲノムデータを公開)



#### ○基盤研橋渡しセミナー

PMDA薬事戦略相談説明会  
(平成23.8.29大阪、8.31東京、10.21仙台)



PMDA担当官を招聘し、平成23年7月にPMDAで開始した薬事戦略相談事業の研究機関等を対象とした説明会を開催しました。

(大阪182名、東京172名、仙台35名)

### パンフレット作成、配布

#### ○「創造的創薬研究の橋渡しに向けて」(平成23年11月17日)



創薬の研究開発に必要な薬事法などの知識、研究を進める上で気をつけるポイントなどをコンパクトにまとめています。

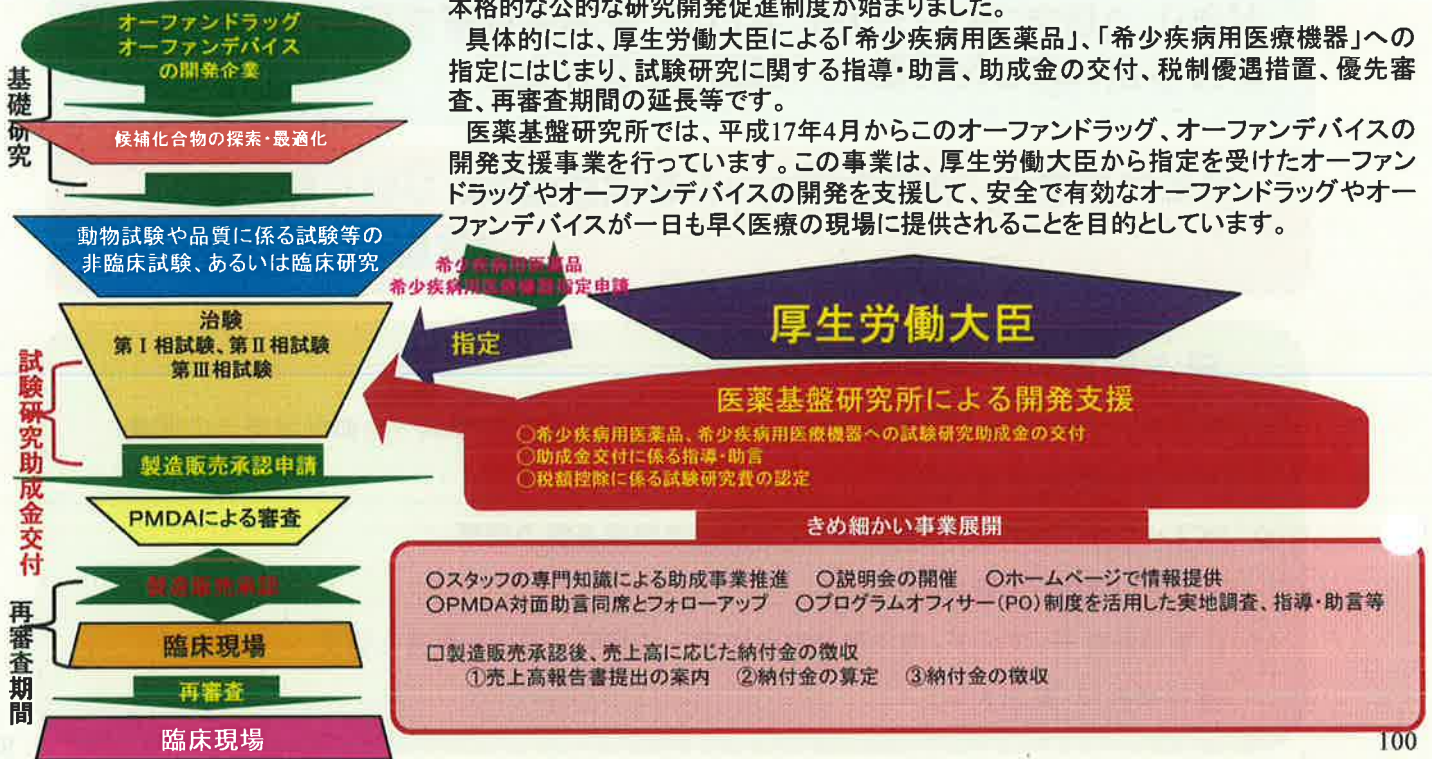
基盤研HPからPDFを入手可能

# 希少疾病用医薬品等開発振興事業

多発性硬化症(MS)のような難治疾患やエイズ等の治療を目的とする医薬品(オーファンドラッグ)、植込み型補助人工心臓等の医療機器(オーファンデバイス)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、研究開発の投資回収が難しく、十分な研究開発が進みにくい状況が続いています。そこで、平成5年にオーファンドラッグやオーファンデバイスに対する本格的な公的な研究開発促進制度が始まりました。

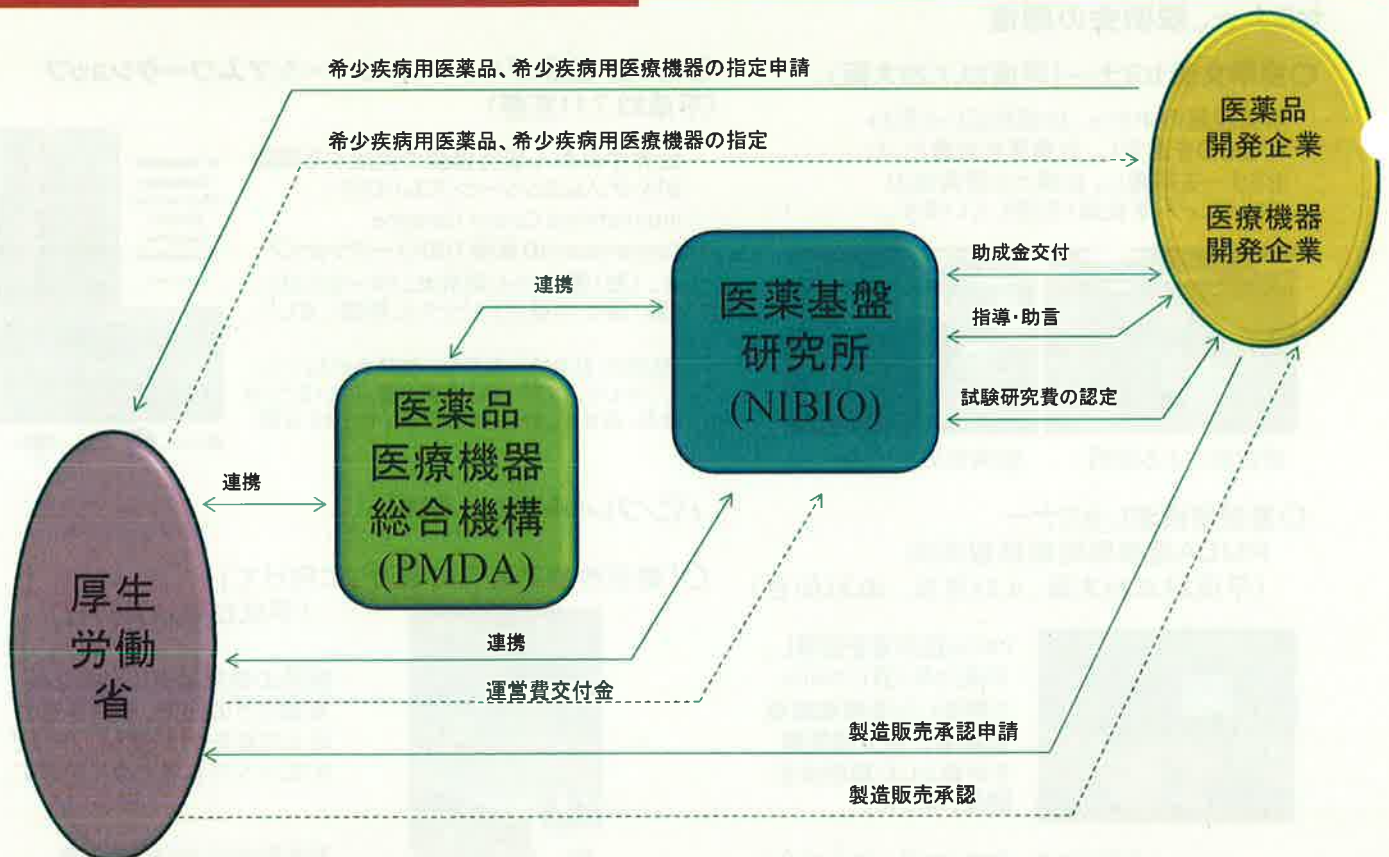
具体的には、厚生労働大臣による「希少疾病用医薬品」、「希少疾病用医療機器」への指定にはじまり、試験研究に関する指導・助言、助成金の交付、税制優遇措置、優先審査、再審査期間の延長等です。

医薬基盤研究所では、平成17年4月からこのオーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援事業を行っています。この事業は、厚生労働大臣から指定を受けたオーファンドラッグやオーファンデバイスの開発を支援して、安全で有効なオーファンドラッグやオーファンデバイスが一日も早く医療の現場に提供されることを目的としています。



## 事業のしくみ

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

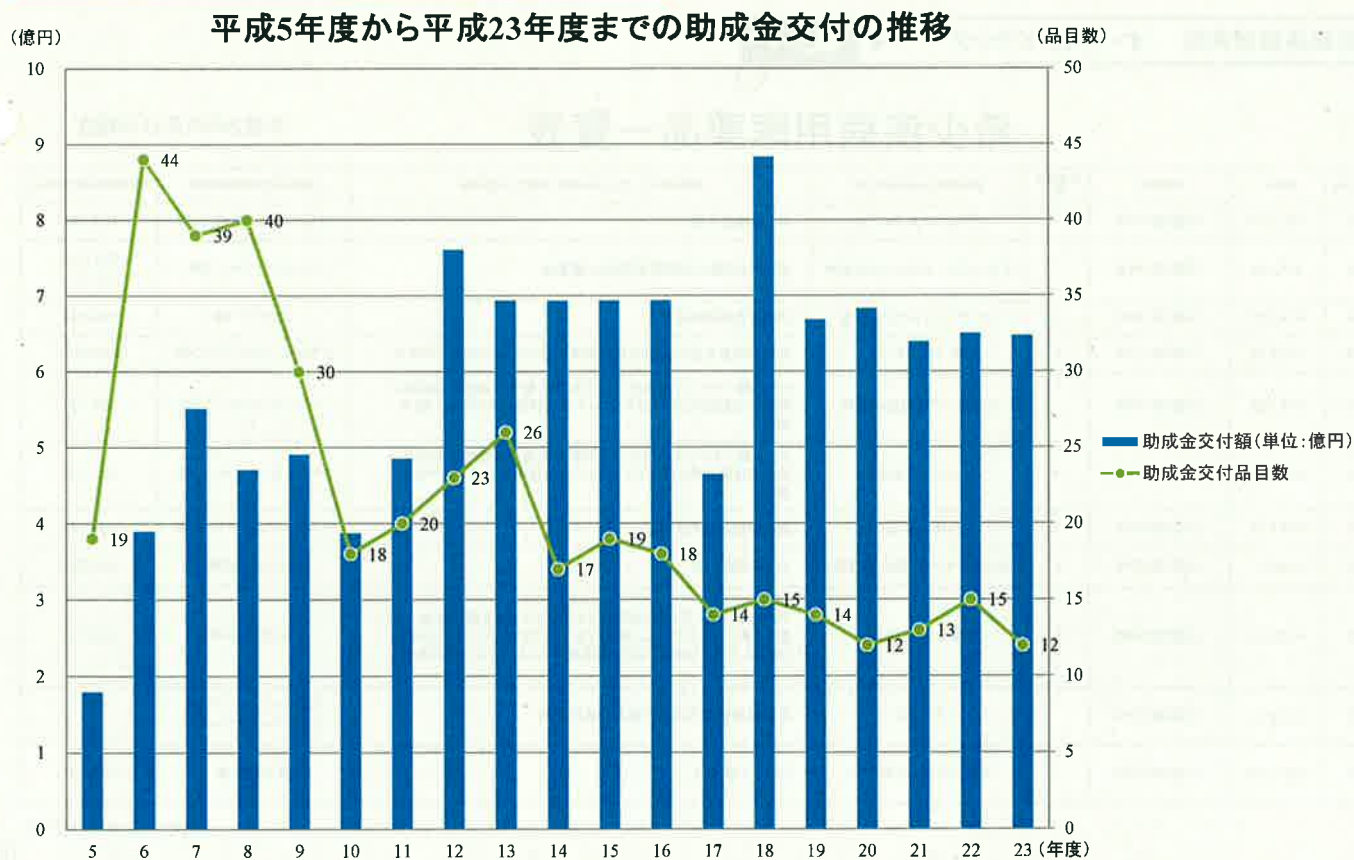


# 助成金交付事業のスケジュール

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)	
2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・支払い(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

## 助成金交付状況



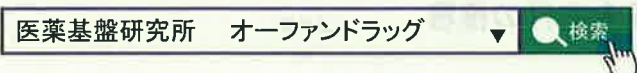
開発に係る指導・助言について

医薬基盤研究所は、希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器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、開発企業等に対して指導・助言を行っています。

税額控除に係る試験研究費の認定について

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希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器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、当試験研究費総額(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23年度では4件の認定を実施しました。

ホームページ等による公開



希少疾病用医薬品一覧表

平成24年3月31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	(18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
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	ブリストル・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

(ホームページ抜粋)

## 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

## 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発 支援と製品化(実績)

### 指定状況(平成5年度～平成23年度)

希少疾病用医薬品	269品目
希少疾病用医療機器	23品目

### 助成金交付品目総数

希少疾病用医薬品	139品目
希少疾病用医療機器	12品目

### そのうち、これまでに承認された品目数

希少疾病用医薬品	89品目
希少疾病用医療機器	4品目

### 平成23年度助成金交付品目数及び交付額

希少疾病用医薬品	10品目 (新規3品目)	619,957,000円
希少疾病用医療機器	2品目	27,349,000円
合計		647,306,000円

106

## 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

## 助成金交付終了品目における直近2年間の承認取得

平成22年度、平成23年度の製造販売承認医薬品(黄色:平成22年度承認、橙色:平成23年度承認)

指定番号	助成年度	販売名	効能・効果又は使用目的	開発企業名
(18薬)第187号	平成18年度、平成19年度	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
(19薬)第197号	平成19年度、平成20年度、平成21年度	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)
(19薬)第200号	平成19年度、平成20年度、平成21年度	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)
(19機)第13号	平成19年度、平成20年度	植込み型補助人工心臓EVAHEART	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
(22機)第21号	平成22年度	胎児シャント	胎児胸水に対し、胸腔穿刺術が奏効しなかった場合に、胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする。	(株)八光
(22薬)第232号	平成22年度	ポテリジオ点滴静注20mg	再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫	協和発酵キリン(株)

107

# 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

# 平成23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)



国内推定患者数1,800から2,200人とされる  
成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の治療薬(平成24年3月30日承認)

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)はレトロウィルスHTLV-I感染を原因とする末梢性T細胞リンパ腫の一種で、末梢血の異常リンパ球増加、リンパ節腫脹又は皮疹等の節外性病変を認める疾患です。また、ATL患者さんの多くに腫瘍細胞上にCC chemokine receptor(CCR)4の発現が認められます。

治療には、これまで抗がん剤を複数併用する化学療法(mLSG15療法等)が用いられていますが、今回はその化学療法では、効き目が十分でない、又は再発した患者さんに使用するという目的で製造販売承認に至りました。

なお、ATLと診断されて初めての治療を受ける患者さんにおいて、mLSG15療法と併用する方法の開発が並行して進められていて、基盤研が助成しています。

(同時資料提供)  
厚生労働省  
厚生労働省  
厚生労働省  
本町記者会  
大学・科学記者クラブ  
大阪府庁記者記者会

平成24年3月30日  
原会先: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
大阪府茨木市影島あさぎ7-6-8  
研究振興部 希少疾病用医薬品等開発振興課  
電話: 072-641-9804  
072-641-9832

希少疾病用医薬品・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  
医薬品の承認を受けました!!  
—ポナリジオ点眼液20mg—

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」という。)では、設立当初(平成17年4月)より、オーファンドラッグやオーファンデバイス<sup>®</sup>を対象とした「希少疾病用医薬品等開発振興事業」<sup>※1</sup>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1件が厚生労働大臣から医薬品としての承認(原薬法の製造販売承認)を受けましたので、お知らせいたします。

○販別名 ポナリジオ点眼液20mg  
○一服名 モガムリズマブ(適在子補換入)  
○承認日 平成24年3月30日  
○薬種・剤形  
再発又は難治性のCD34陽性の成人T細胞白血病リンパ腫<sup>※2</sup>  
○製造販売業者 協和発酵キリン株式会社  
○希少疾病用医薬品の指定番号(厚生労働省)  
(22)第232号(平成22年8月11日指定)  
○指定時の名称 研-0761  
○基盤研による助成金交付年度 平成22年度

※1 オーファンドラッグ、オーファンデバイスとは  
難治性疾患やエイズ等の医薬品、遺伝子治療用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費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、オーファンデバイスと呼びます。

※2 希少疾病用医薬品・希少疾病用医薬品等開発振興事業とは  
基盤研では厚生労働大臣から「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」の指定を受けたオーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発費を対象とした以下の開発振興事業を実施しています。

① 助成金交付  
指定を受けた開発費の助成金交付申請に対し、その試験研究に必要な経費に充てるための助成金を交付しています。

# 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 オーファンデバイスから(報道発表資料)(参考)

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

(同時資料提供)  
厚生労働省  
厚生労働省  
厚生労働省  
本町記者会  
大学・科学記者クラブ  
大阪府庁記者記者会

平成22年12月10日  
原会先: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
大阪府茨木市影島あさぎ7-6-8  
研究振興部 希少疾病用医薬品等開発振興課  
電話: 072-641-9804  
072-641-9832

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!!  
—植え込み型補助人工心臓 EVAHEART—

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」という。)では、設立当初(平成17年4月)より、オーファンドラッグ<sup>®</sup>を対象とした「希少疾病用医薬品等開発振興事業」<sup>※1</sup>を行ってまいりましたが、この度、同事業で支援したオーファンデバイス1件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。

補込み型補助人工心臓システム<sup>※2</sup>  
○販別名 補込み型補助人工心臓 EVAHEART  
○一服名 補込み型補助人工心臓システム  
○承認日 平成22年12月10日  
○使用目的 本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助補償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に使用される。

○製造販売業者 株式会社サンメダカラボ技術研究所  
○オーファンドラッグ指定番号(厚生労働省)  
(19)第10号(平成19年7月6日指定)  
○指定時の名称 補込み型補助人工心臓システム  
○基盤研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  
難治性疾患やエイズ等の医薬品、補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費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)と呼びます。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。





# 希少疾病(オーファン)治験ウェブ

<http://www.nibio.go.jp/orphan/index.html>

研究会設置と運用開始まで

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の治験情報をインターネットで公開することによって、患者は治験に参加できる医療機関の情報が得られ、治験を実施する医療機関は治験の迅速化を進めることが期待できる。そうしたなかで、新たな医薬品及び医療機器の開発が促進される可能性があるにもかかわらず、患者や医療機関に分かりやすく使いやすい形での治験情報の公開は必ずしも進んでいない。

**設置**  
治験情報公開の  
課題の整理、  
解決策の検討

## 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の治験を円滑に進めるための研究会

### (構成員)

- 赤堀 真 日本医療機器産業連合会GCP委員会委員長
- 伊藤 哲夫 大阪医薬品協会常務理事
- ◎北村 惣一郎 医薬基盤研究所プログラムディレクター
- 北村 聖 難病医学研究財団理事
- 楠岡 英雄 国立病院機構 大阪医療センター 院長
- 吉田 博明 日本製薬工業協会研究振興部長
- ◎: 座長 ○: 座長代理

### (参考人)

- 森 幸子 日本難病・疾病団体協議会 副代表理事

### (オブザーバー)

- 厚生労働省健康局疾病対策課
- 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室

### (協力者)

- 大阪医薬品協会

- 第1回 平成23年9月29日
- 第2回 平成23年11月1日
- 第3回 平成23年12月21日

### 研究会報告

医薬基盤研究所が疾患領域別ポータルサイトとして、開発企業の協力を得て、患者さん及び医療機関に治験情報を公開して、希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の開発促進を図ることは意義のあることであり、協力が得られる範囲から取り組んでいくことが望ましい。

例えば、第一段階として助成金を交付している開発企業に協力を呼びかけ、一定の実績を積んだ後、厚生労働大臣の指定したその他の開発企業を対象を広げていくことが考えられる。

また、希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器に対応したポータルサイトとし、関係機関、先行ポータルサイトの協力を得て全体として充実した治験情報の公開ができるように立ち上げ後も継続して改善及び改良を加えていく必要がある。

研究会では、登録及び公開内容について幾つかの論点について整理を行った上で、別添資料のとおり試作品を作成した。

今後は希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の開発企業の協力を得て、早期にポータルサイトを立ち上げることを期待する。

# 希少疾病(オーファン)治験ウェブ

<http://www.nibio.go.jp/orphan/index.html>

公開とその反響

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の治験を円滑に進めるための研究会の報告をふまえ、平成24年3月、希少疾病(オーファン)治験ウェブを公開した。

社団法人日本医師会治験推進センターなど外部機関のウェブサイトとのリンクなど、患者の目線に立ったウェブの運営を行うことで関係機関からも期待されており、平成24年3月末時点の当ウェブサイト訪問者数は約2,500人にのぼっている。



平成24年3月30日 文部科学省・厚生労働省「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」において当ウェブについて言及!

(希少・難治性疾患等の治験に関する情報提供)

特に希少・難治性疾患等については、国立保健医療科学院の臨床研究(試験)情報検索ポータルサイトだけでなく、独立行政法人医薬基盤研究所のウェブサイトや公益財団法人難病情報センターのウェブサイト等においても、関係企業の協力を得て現在実施中の治験の情報提供を行う等、国民・患者目線に立った情報提供の在り方について検討を進める。

## 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

極めて患者数が少ない疾病に対する助成強化

助成金  
交付

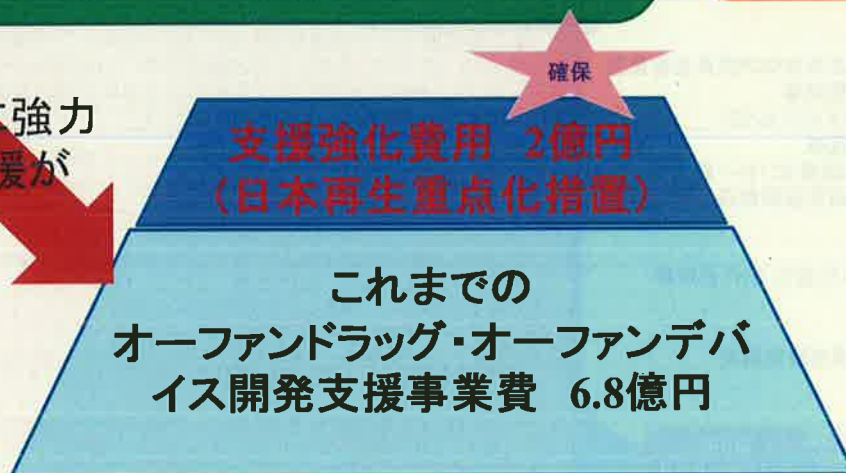
指導・  
助言

税制上  
の優遇

希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器の指定要件である患者数5万人未満より、さらに少ない、例えば国内患者数が数十人、数百人といった疾病が存在する。

開発企業にとって、これまでの開発支援のスキームでは、足踏みしかねない！

さらに強力な支援が必要



開発費用の上昇

承認取得まで続く継続試験

再生医療分野での早期指定

112

## 希少疾病用医薬品等 開発振興事業

極めて患者数が少ない疾病に対する助成強化

希少疾病医薬品及び希少疾病医療機器の開発支援、特に極めて患者数が少ない疾病に対する開発支援が当所に期待されている。

### (1) 希少疾病用医薬品・医療機器への開発支援

○患者数が特に少ない希少疾病用医薬品・医療機器については、治験の困難さや市場規模の小ささ等により開発が進まない現状がある。有効性及び安全性を十分に確認しつつ、より重点的な開発支援を検討するべきである。

○具体的には、患者数が特に少ない希少疾病用医薬品・医療機器を新たに規定するなど法制度の見直しを行うことや、これら患者数が特に少ない希少疾病用医薬品・医療機器の助成金の拡充(助成率の引き上げ)や申請手数料の改訂や、開発早期の段階では開発の実現性は十分に確認できないが、希少疾病用医薬品・医療機器の指定をより早期に行う等の各種支援策の強化について検討すべきである。

○さらに、患者数が特に少ない希少疾病では、レギュラトリーサイエンス研究を推進し、少数の被験者数でも合理的に安全性・有効性を評価できるように、ガイドラインを整備すべきである。

○特に、開発支援に当たっては、国で直接支援するのではなく、専門的な指導・助言体制を有する独立行政法人医薬基盤研究所の更なる充実強化及び事業費の拡充を図るとともに、医療機器に対する開発支援も一層進めるべきとの意見があったことから、厚生労働省の関係部局が連携し、同研究所の機能の強化に努めるべきである。

平成24年1月24日厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」より

113

# 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、希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器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又は希少疾病用医療機器の売上高につき、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します。)

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

但し、売上高が1億円以下の場合、納付金は0円とする。

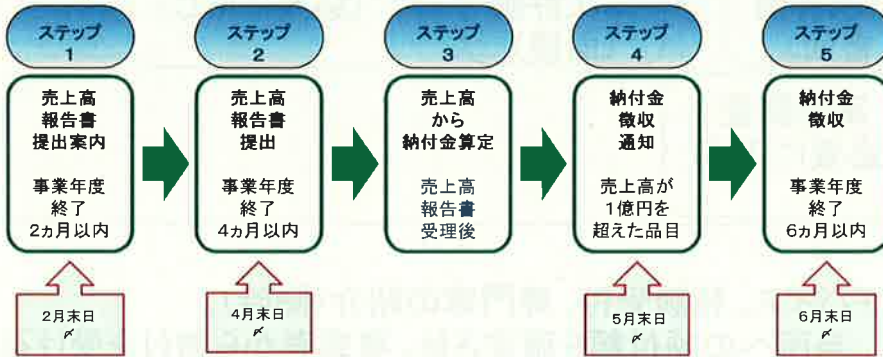
### 徴収期間

希少疾病用医薬品、又は希少疾病用医療機器の製造販売承認を受けた日から10年間とします。

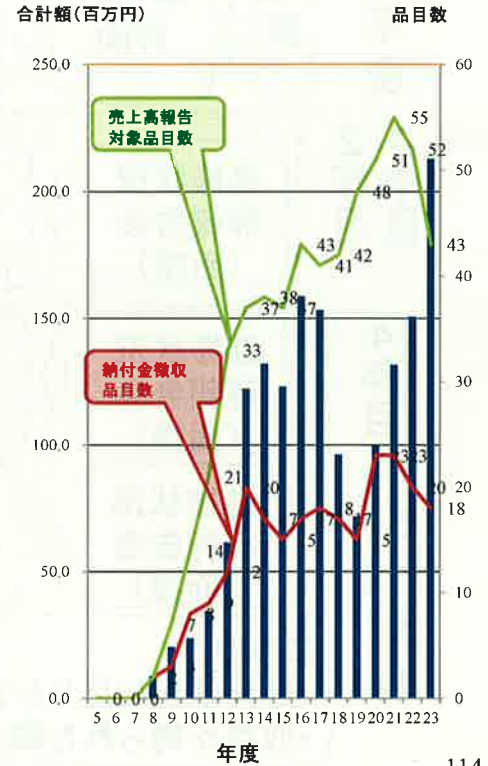
### 納付金徴収スケジュール

#### EXAMPLE

12月決算の開発企業(平成24年4月現在 16品目)

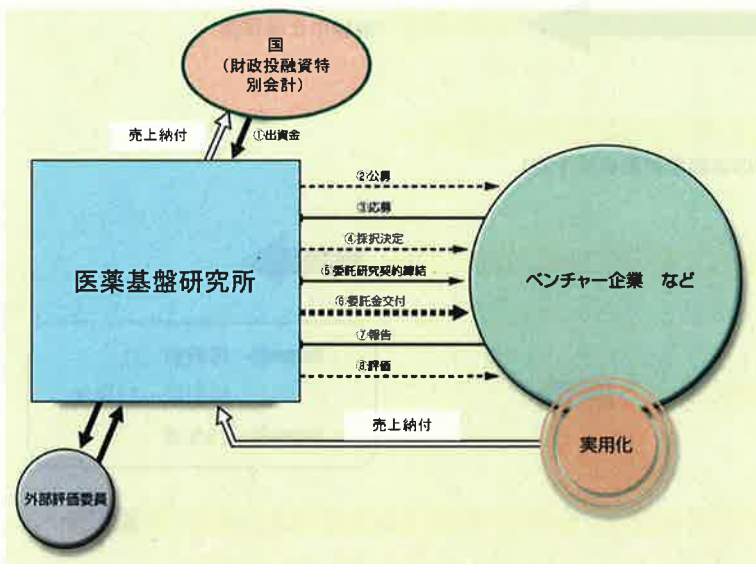


### 納付金徴収額の推移



## 実用化研究支援事業

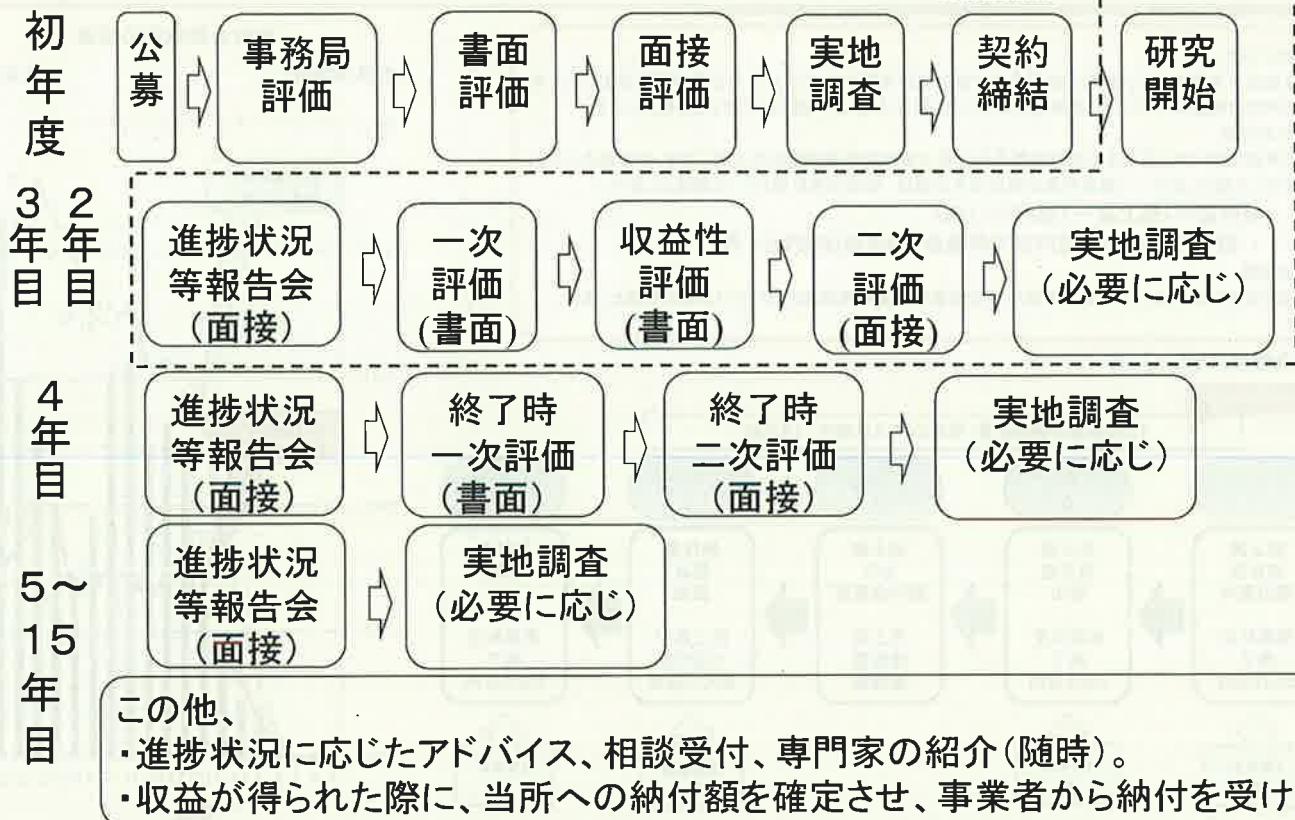
- ◆ 国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器のベンチャー企業による実用化段階における研究を支援する事業。平成21年度より、繰越欠損金の拡大を抑えるべきとの指摘を踏まえ、新規案件の採択を休止している。
  - 平成16年度から平成22年度までに19件に委託
  - 研究テーマの評価では、技術面だけでなく事業化の可能性についても重視
  - 研究成果による収益が出れば、本業務の寄与度に応じて基盤研に納付させる仕組み
  - 医薬品の開発には長期間を要するため、研究期間中は収益が出ず、委託費相当額が自動的に欠損金として計上される仕組みとなっており、平成23年度末で65億4千7百万円(速報値)の繰越欠損金が計上されている。



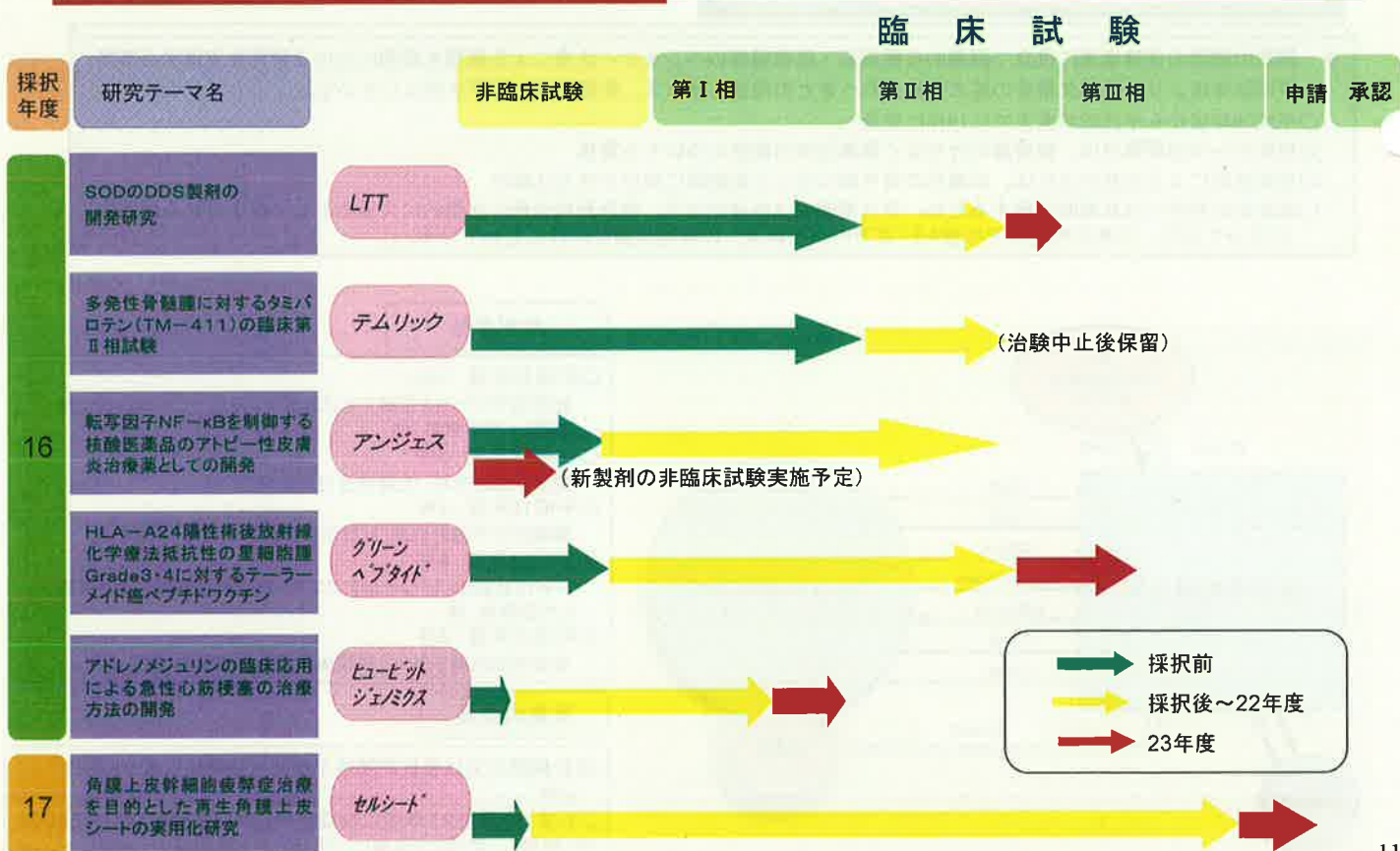
- #### 採択件数
- 平成16年度 5件  
転写因子NF-κBを制御する核酸医薬品のアトピー性皮膚炎治療薬としての開発 他
  - 平成17年度 3件  
間葉系細胞を用いた骨再生材料の開発 他
  - 平成18年度 4件  
論理的分子設計に基づく難治性肺疾患治療薬の開発 他
  - 平成19年度 4件  
5-HT3受容体パーシャルアゴニストの過敏性腸症候群治療薬としての開発 他
  - 平成20年度 3件  
免疫制御技術を用いた新規免疫抑制剤の開発 他
- #### 事業の成果
- 委託期間中又は委託期間終了後に治験開始に至ったもの 14件  
 これまで、平成21年度に収益が得られた案件を1件(750万円)確保し、平成23年度に3件(納付金額調整中)確保した。 115

# 実用化研究支援事業の流れ

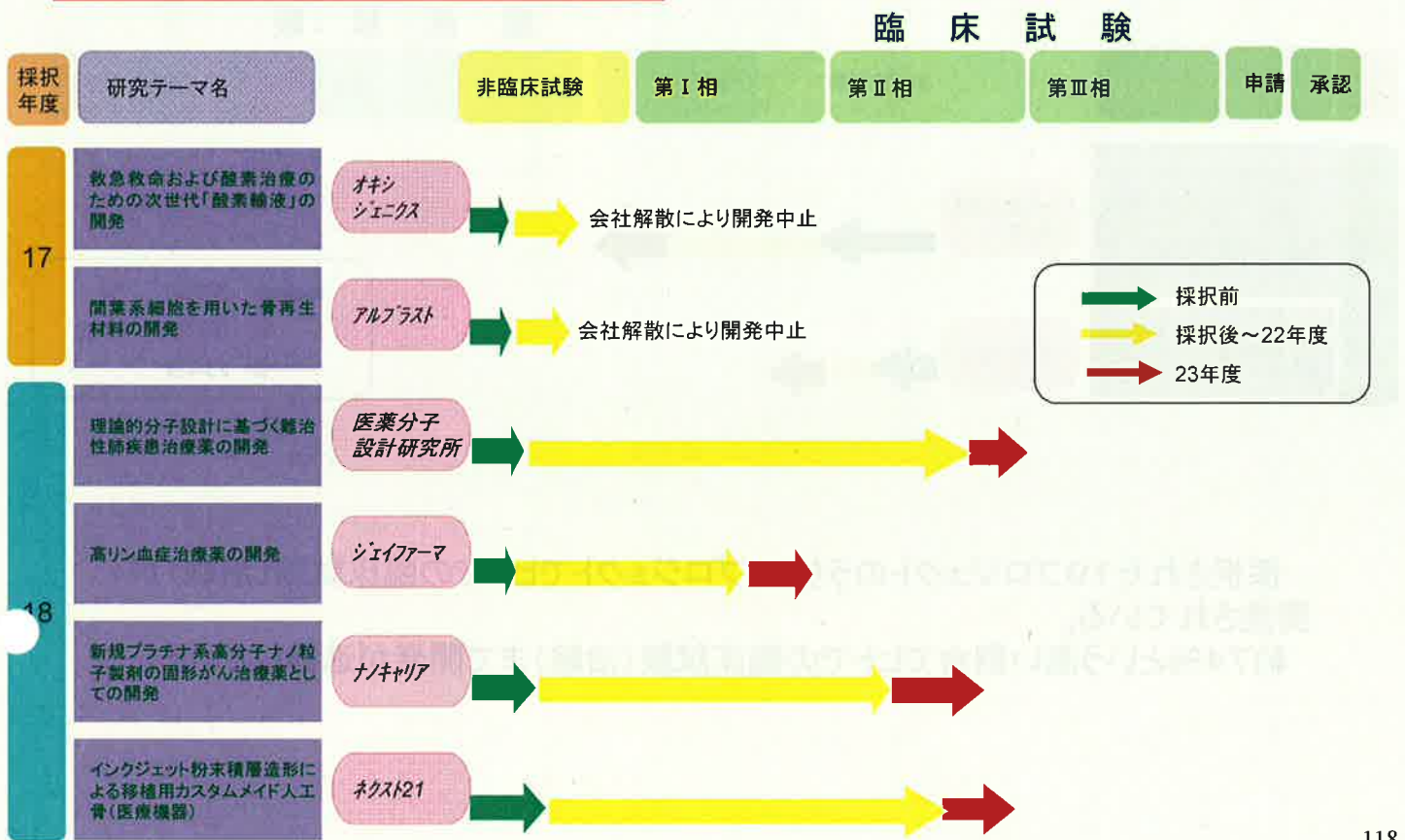
研究期間



## 実用化研究支援事業採択案件 1

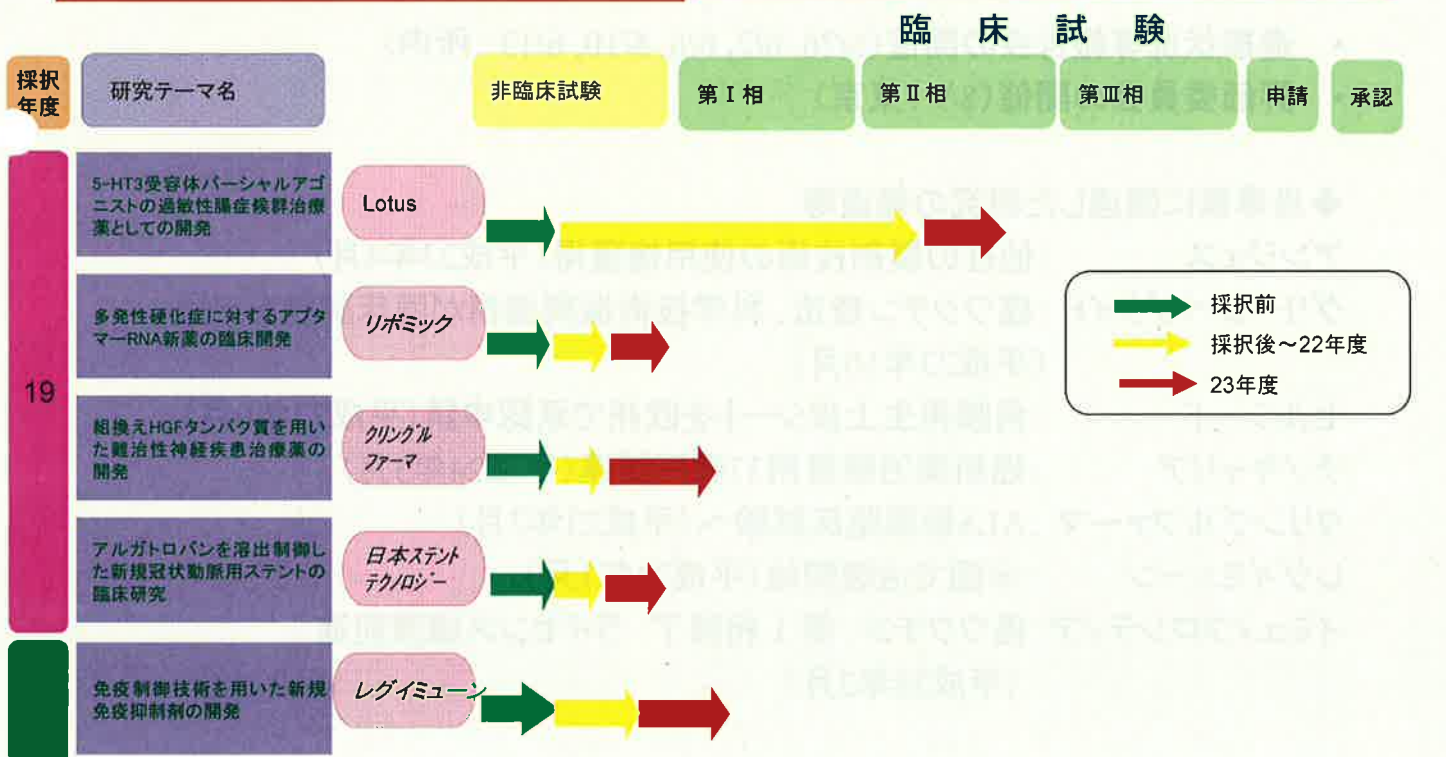


## 実用化研究支援事業採択案件 2



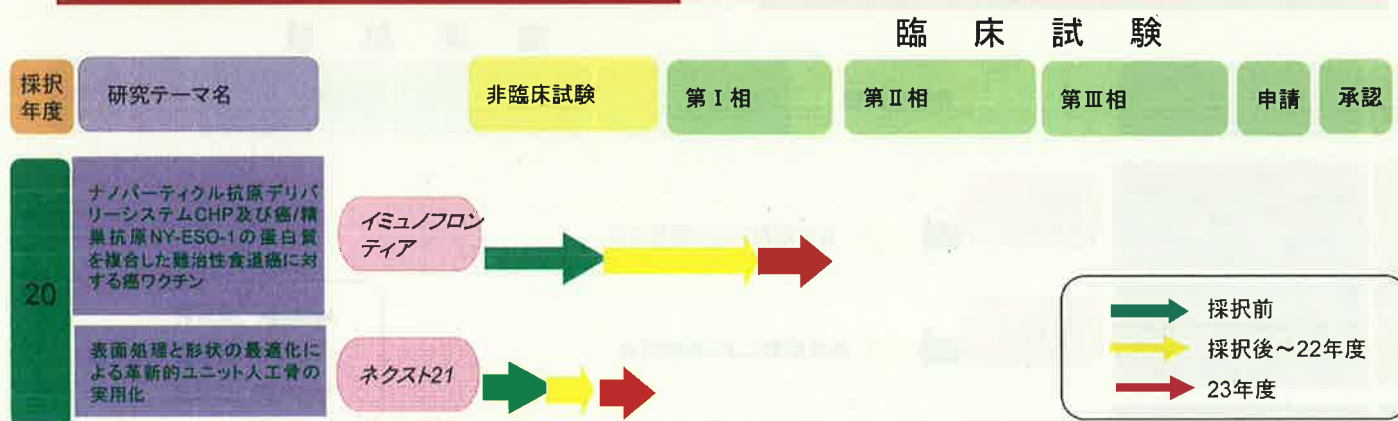
118

## 実用化研究支援事業採択案件 3



119

## 実用化研究支援事業採択案件 4



採択された19プロジェクトのうち14プロジェクトでヒトでの臨床試験（治験）が実施されている。

約74%という高い割合でヒトでの臨床試験（治験）まで開発が進捗している。

120

## 平成23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（5/26, 6/2, 6/6, 6/10, 6/13 : 所内）
- 評価委員会の開催（8/9 : 東京）

### ◆当事業に関連した研究の報道等

アンジェス : 他社の製剤技術の使用権獲得（平成23年4月）

グリーンペプタイド : 癌ワクチン療法、科学技術振興機構が臨床試験を支援（平成23年10月）

セルシード : 角膜再生上皮シートを欧州で承認申請（平成23年6月）

ナノキャリア : 癌新薬治験費用37億円調達（平成24年3月）

クリングルファーマ : ALS新薬臨床試験へ（平成23年7月）

レグイミューン : 米国で治験開始（平成24年1月）

イミュノフロンティア : 癌ワクチン 第I相終了 ライセンス譲渡前進（平成24年2月）

121

# 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)



### 角膜再生上皮シート欧州原産申請届出のお知らせ

この度当社は欧州における角膜再生上皮シート原産品の取得を得るために欧州医薬品庁から原産申請届出を提出し、欧州医薬品庁よりその受理確認を得ましたこと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」に基づき細胞シート再生医療を再生することによって様々な疾患を治療する「細胞シート再生医療」の事業化に取り組んでおります。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すが、角膜再生上皮シートはその中で最も事業化に近い段階にあるものです。

角膜再生上皮シートにつきましては、平成19年にフランス・リヨン国立病院における試験を開始して以来、欧州における事業化を目指した申請届出を提出しております。

一般的に医薬品の販売には各関係機関と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試験のデータや製品製造工程に関するデータなど様々な科学的根拠に基づいて医薬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6月よりリヨン国立病院において臨床的角膜上皮細胞シート移植と承認を完了し、その報告書を今回の承認申請書類の一部として提出いたしました。また、リヨン国立病院における試験の実績と併せて、角膜再生上皮シート製造工程の報告書や承認申請に必要な試験データの数値などに努めてまいりました。なお、今回の承認申請届出に先立ち、製造販売における基本的な品質管理が完了しております。

欧州(EU=欧州連合)の医薬品法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、その審査審査はEU加盟各国の医薬品規制当局の承認が必要であり、この承認の取得が前提としております。欧州医薬品庁の審査窓口において対応申請に関する安全性・有効性を認められた医薬品候補は最終的に欧州委員会の承認申請を提出することになりますが、この欧州委員会の承認申請はEU加盟国を中心とする欧州30ヶ国において正式な承認申請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委員会の承認申請を得た場合、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月に開始した試験結果を皮取りとして、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申請書類を積み重ねながら、今回の承認申請書類提出に向けた申請を進めてまいりました。

当社は期待できる限りでは、本件は日本企業が海外発進する再生医療製品に関する承認申請

届を提出した最初のケースであり、また欧州医薬品庁が受け付けた再生医療製品に関する承認申請として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届出に至る過程では患者さまや我々、共同研究の他、企業間の協力をより大きなご協力を頂いており、患者さまの理解にお応えできるとご支援が申請段階に進んで不可欠な要素となりました。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開発の「医薬品・医療機器開発研究推進事業」の承認申請に付随し、平成17年から平成23年にかけて同研究所のご支援を頂きました。この際を改めて、ご協力・ご支援を頂きましたこと改めて深く御礼申し上げます。

一方、今回の承認申請届出は角膜再生上皮シートの欧州原産取得を目指す過程の中で提供されるもので、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恩恵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社のご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

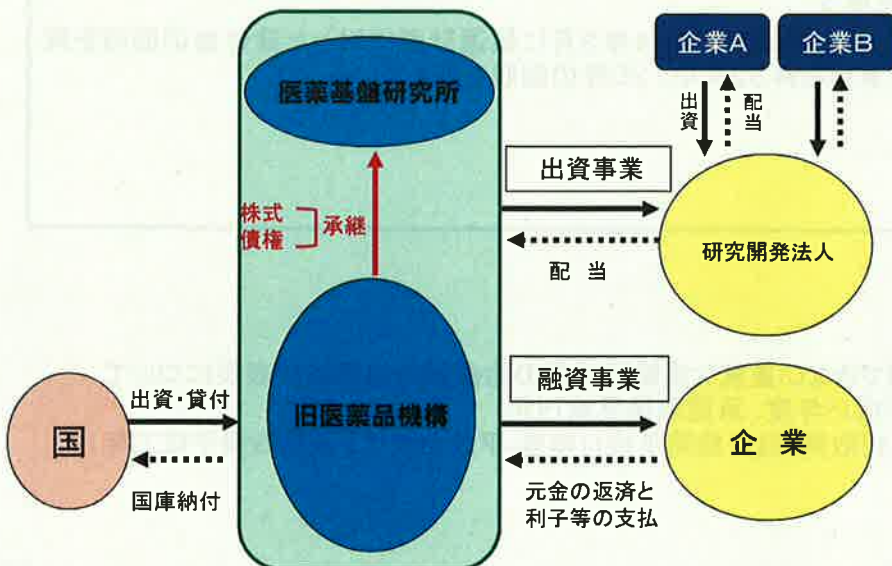
なお、本件は平成23年2月14日付「平成23年12月期～平成26年12月期マイルストーン」開示に係る事項説明書について公開した平成23年度最終日間のうちの1つを詳細通り達成したものであり、従って既公表済みの平成23年12月期最終予想に今年も影響は軽微なものと考えております。



(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23年度末で255億6千7百万円(速報値)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。



(1) 出資事業  
2以上の企業により設立された15の研究開発法人に対して出資した。  
(論文発表数608、特許出願件数833)  
15の研究開発法人は出資期間終了後、成果管理会社に移行。

(2) 融資事業  
主として応用段階からの研究開発を対象とし、我が国の保健医療上の重要課題を克服できるような具体的な成果につながることを期待される試験研究経費について、昭和63年から平成15年にかけて、32件融資した。

## 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。平成24年3月に清算終了。
(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細胞作成キットを海外で発売(平成23年4月)
- ・がん治療の技術供与(平成23年6月)
- ・エイズワクチン開発国際プロジェクトへ技術供与(平成23年9月)
- ・iPS細胞で遺伝性肝臓病の遺伝子治療(平成23年10月)

### iPS細胞作成キット



124

## 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22年度末で約256億円)への取組	<p>&lt;平成23年度&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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。</li> <li>○ 平成22年度に外部有識者である成果管理委員会による面接評価で解散が決定された1社について、平成23年度中に解散を終了した。また平成23年度の面接評価で、1社について存続を決定。</li> </ul>
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)	<p>&lt;平成23年度&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 平成23年9月及び平成24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。)</li> </ul>

### 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(融資期間平成11年度-平成15年度、承認取得平成19年)
- ・植込み型補助人工心臓について承認取得(融資期間平成11年度-平成15年度、承認取得平成22年)

125



## 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

126

### 1. 機動的かつ効率的な業務運営

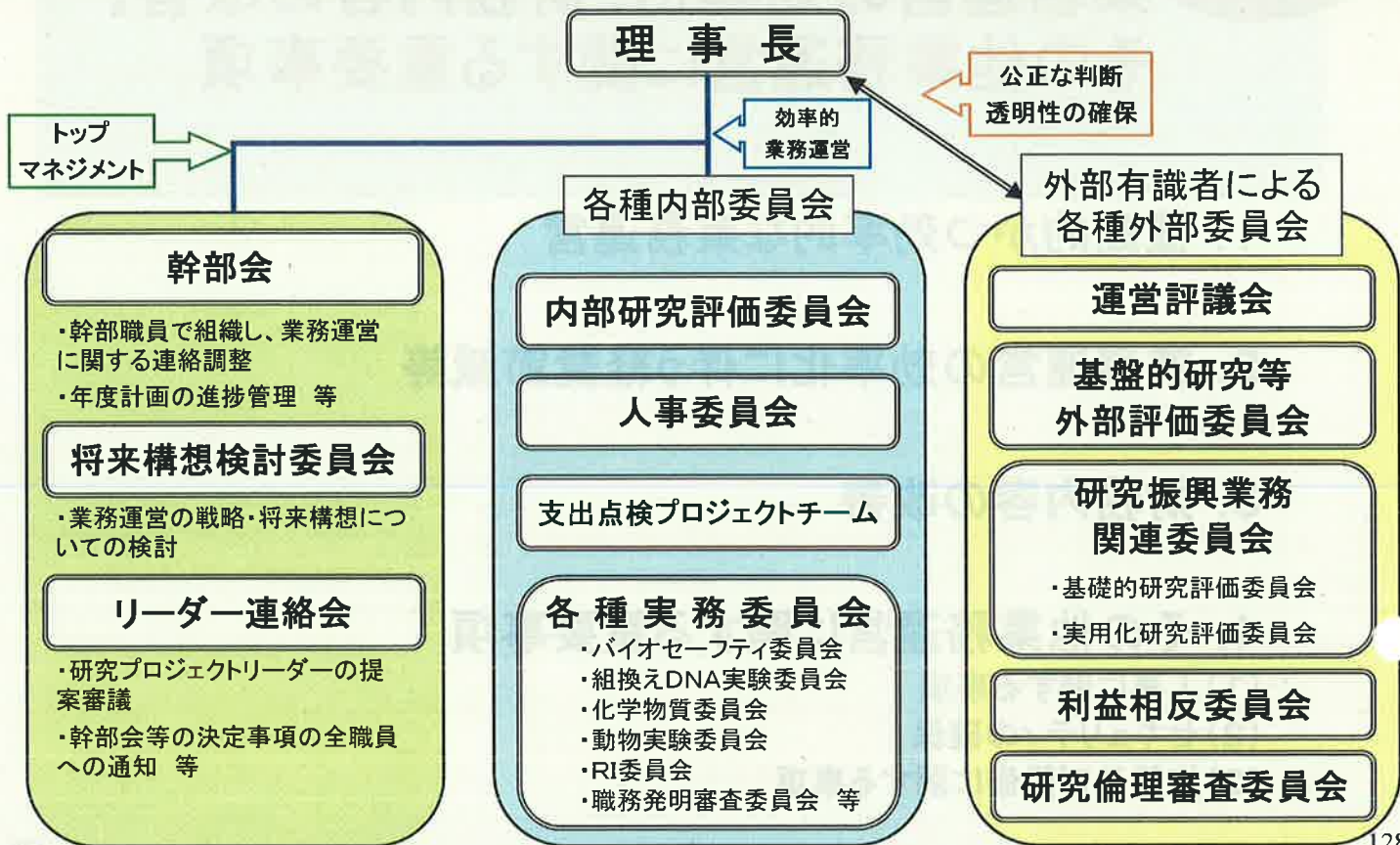
#### ① 業務運営体制の強化、トップマネジメント

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

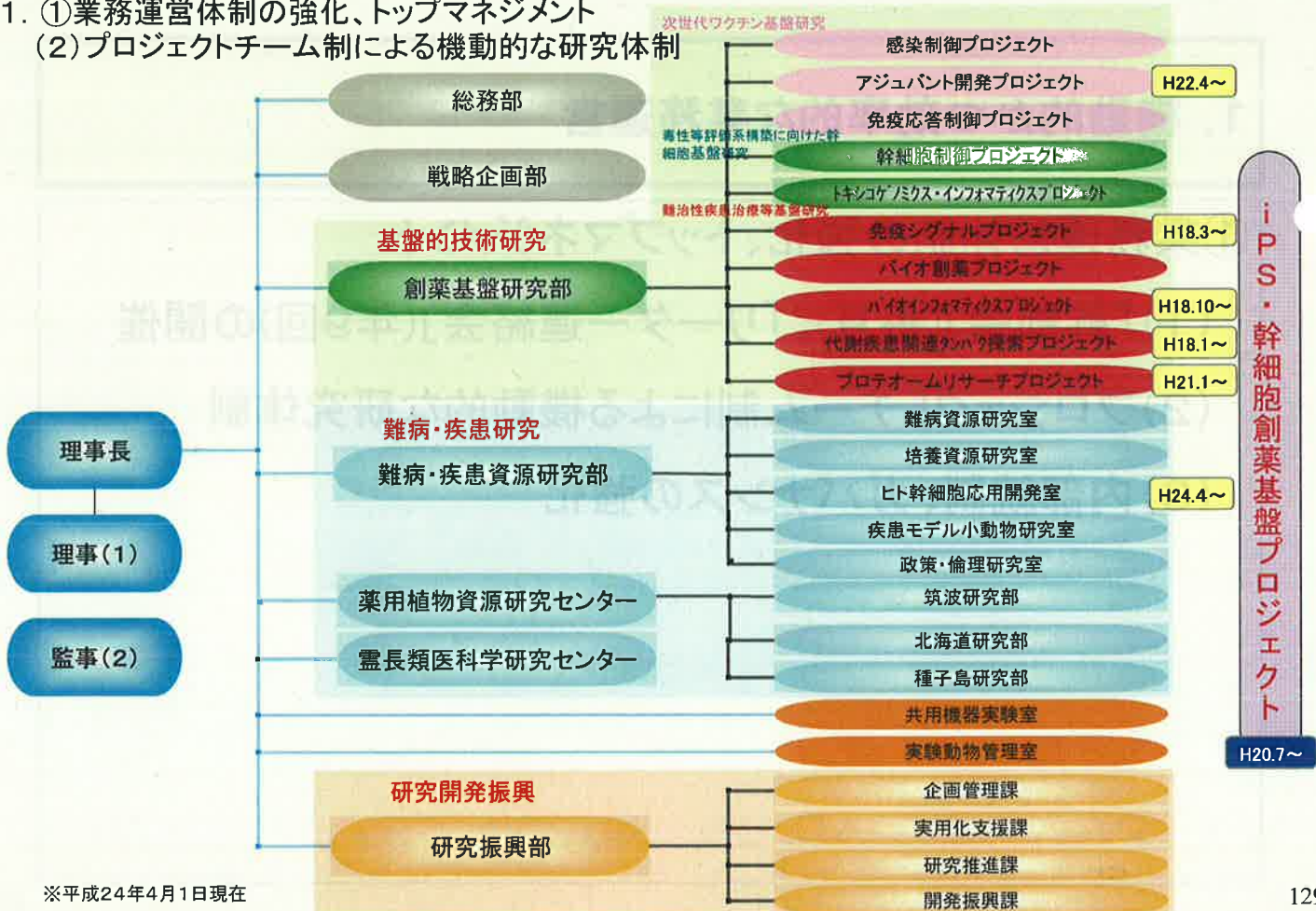
127

1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント(1)「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(年9回)の開催

## 医薬基盤研究所における業務運営体制

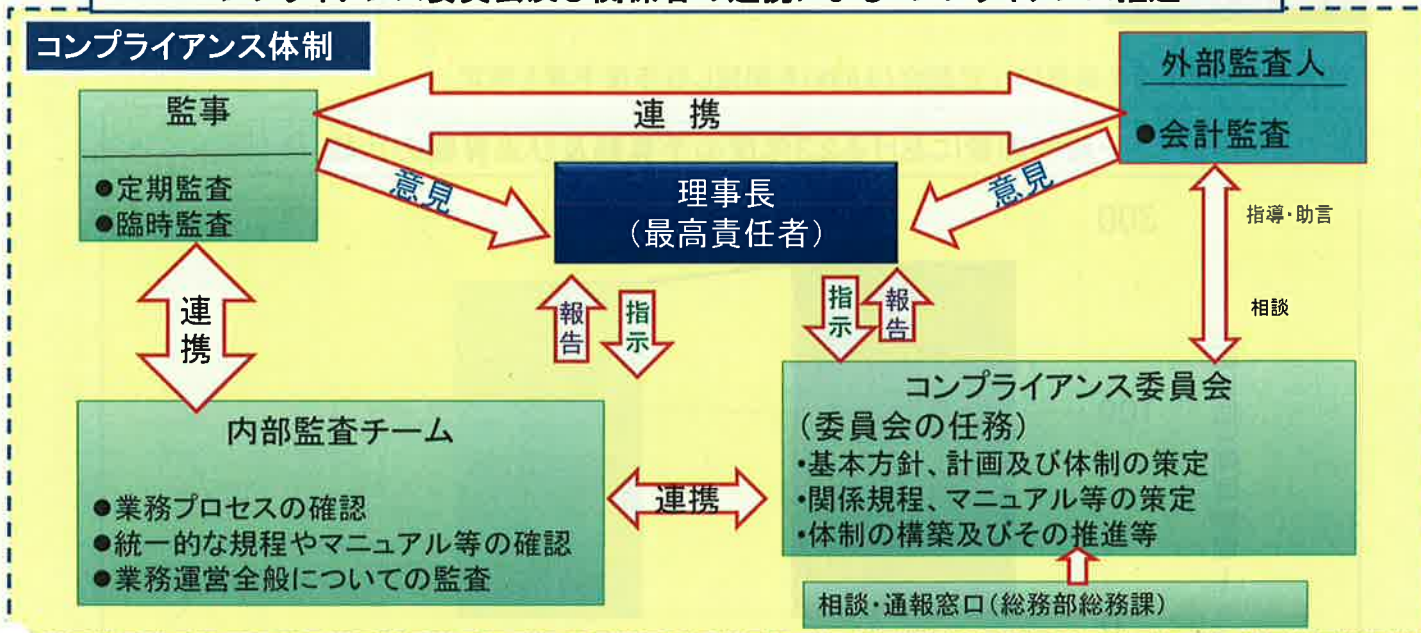


1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント  
(2)プロジェクトチームによる機動的な研究体制



1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント  
 (3)内部統制、ガバナンスの強化

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



コンプライアンスに関する啓発(研修の実施)

コンプライアンス啓発のため研修を大阪本所において全職員を対象に実施

【研修内容】 ○基盤研における服務遵守事項  
 ○リスクマネジメントとしてのパワーハラスメント

【実施日時】平成24年3月21日  
 (午前、午後それぞれ1回実施)



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23年度予算に対して決算実績は、  
 一般管理費97.1%、事業費96.7%

【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)

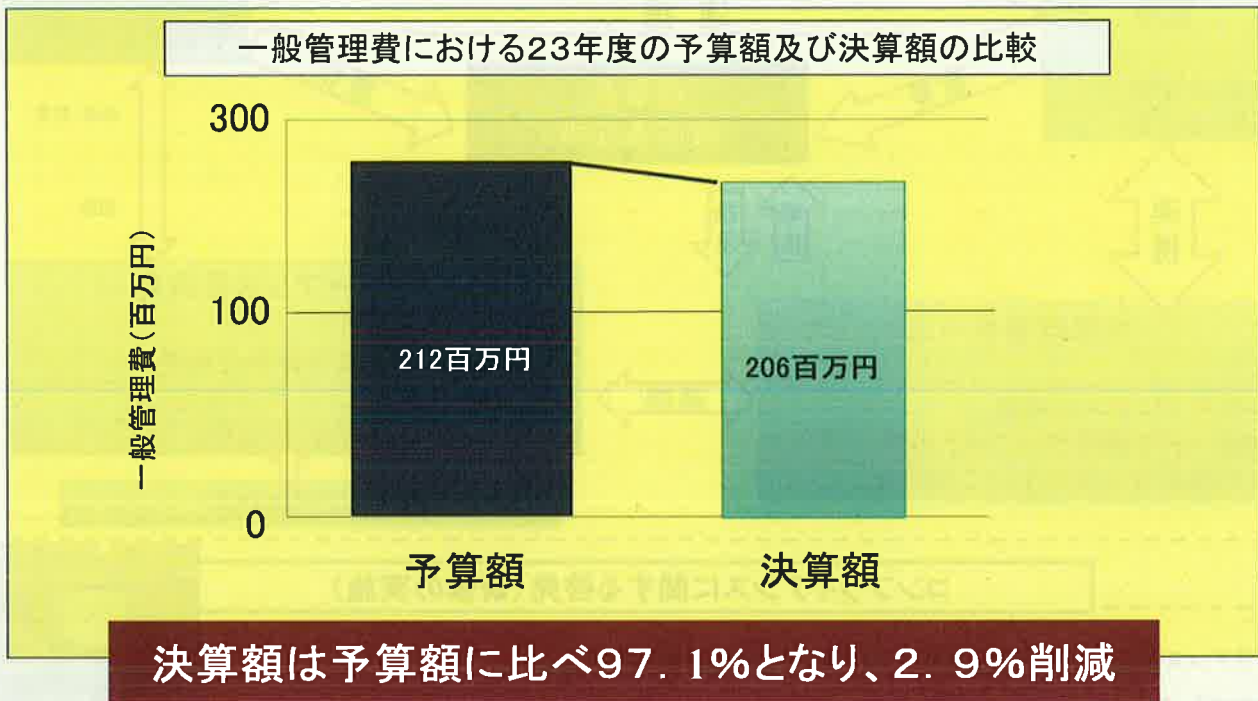
③無駄な支出削減のための取組

- ・職員の意識改革(人事評価への反映、「アイデアボックス」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

## 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。

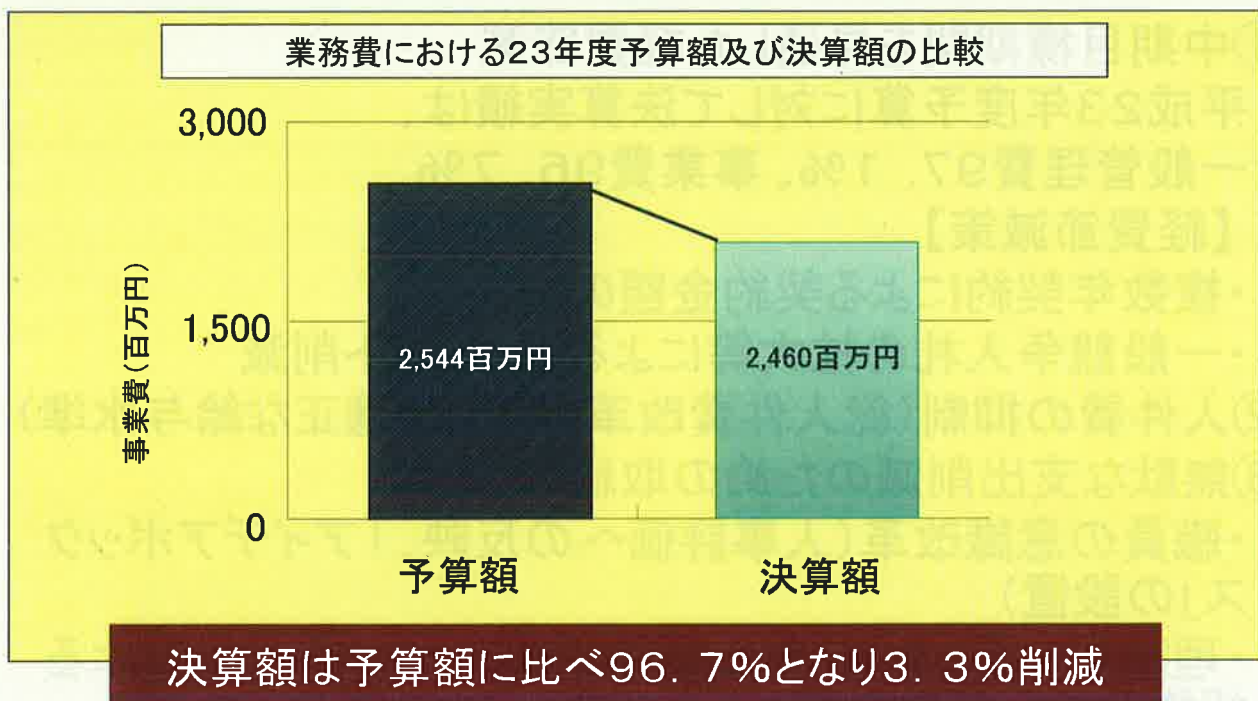


132

## 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(新規要求を除く)。

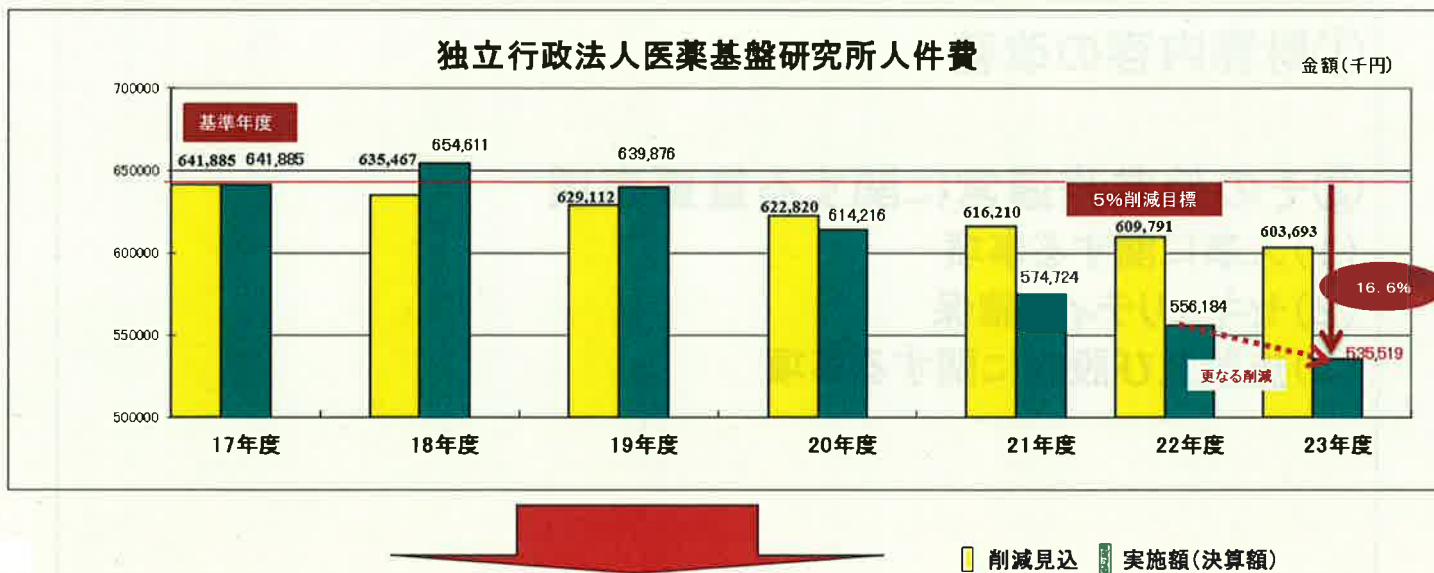


133

## 2. ②人件費の抑制(1)総人件費改革への取組

＜平成23年度実績＞  
支給総額は基準年度と比較して**16.6%の減少**

平成17年度決算額(641,885千円)  
106,366千円  
平成23年度決算額(535,519千円) **減少**



### 平成23年度においても引き続き順調に削減を達成

【平成18年度～平成22年度】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)

134

## 2. ②人件費の抑制(2)適正な給与水準

### 給与水準＜平成23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国家公務員を100として比較すると、

①対国家公務員(行政職(一)) 110.2 (研究職) 91.5

### ☆国家公務員と同一の給与体系(適正な給与水準)

- ・事務職員は、国からの出向者であり、給与水準も国と同一の体系。
- ・各職員への支給額は国に在籍していたときと基本的に同じ。
- ・国の給与改正に連動した給与水準の見直しを実施。
- ・法人独自の手当もなく、ラスパイレス指数が目指している目的は達成済。
- \* 行政職6級相当以上の管理職を除いた職員に係るラスパイレス指数は103.4

### 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ス指数の対象とならないため、管理職の割合が高くなり、ラスパイレス指数が高くなる。

#### ○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

### ラスパイレス指数の変動が大

#### ・事務職員28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り指数の変動が大。

\* 行政職俸給表(一)143,442人(「平成23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

135

### 3. 財務内容の改善

### 4. その他業務運営に関する重要事項

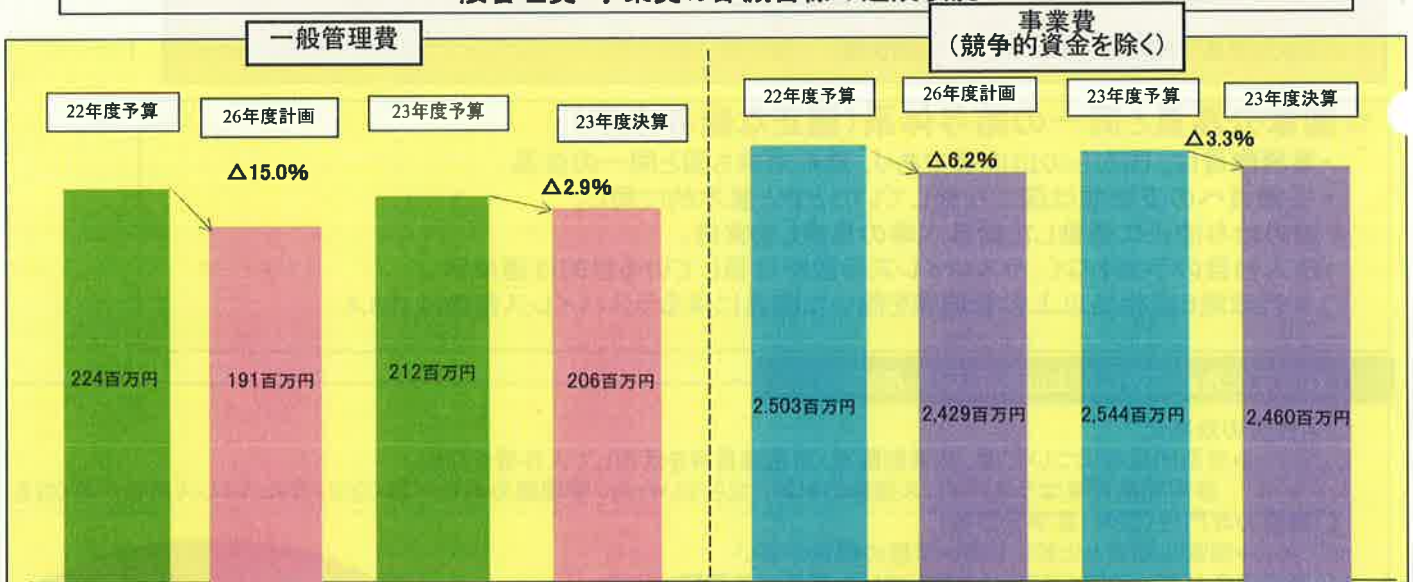
#### ①財務内容の改善

#### 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

#### 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



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

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

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況は、以下のとおり

区 分	平成19年度		平成20年度		平成21年度		平成22年度		平成23年度	
	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)
厚生労働科学研究費補助金	43	1,311,595	48	1,071,610	51	1,137,991	48	1,345,572	43	1,192,365
うち主任研究者分	15	1,219,295	15	969,950	18	1,058,941	17	1,286,672	17	1,159,555
文部科学研究費補助金	18	59,170	29	73,265	43	102,571	54	98,727	54	110,317
うち主任研究者分	14	57,070	17	67,835	26	96,351	35	93,562	38	99,586
共同研究費	12	257,092	20	295,975	24	361,239	28	333,282	29	327,205
産業技術研究助成事業費	1	11,570	1	15,470	1	17,030	1	15,600	1	5,330
精神神経疾患研究委託費	1	2,000	1	2,000	1	2,000	0	0	0	0
ヒューマンサイエンス振興財団受託研究費	4	50,299	5	69,500	3	49,999	3	39,700	3	36,000
その他受託研究費	7	167,800	7	188,463	8	188,073	13	184,874	15	305,586
奨励寄付金	9	34,023	9	83,300	10	37,200	5	19,000	9	15,885
施設使用料	74	25,709	111	43,597	146	55,932	175	63,669	149	52,589
合 計		1,919,258		1,843,180		1,950,035		2,100,424		2,045,277

○受託研究費が増加したものの厚生労働科学研究費補助金が減少したため、全体では前年度と比較して55百万円の減少となった。

利益剰余金の発生要因

開発振興勘定

平成23年当期末処分利益 約1億6千万円

(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

平成23年度末積立金 約2億6千万円

## 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23年度 17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23年度 9回）
- ・他機関開催のセミナーへの参加（平成23年度 7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
- ・全職員を対象としたコンプライアンス啓発のための研修を実施

#### 所内研究発表会及び研究成果発表会

- ・所内の情報交換を進めるとともに、研究所職員間の連携を促進

#### 人事評価制度の実施

- ・平成22年度の業績評価を踏まえ、平成23年度賞与において反映

#### 適正な人事配置

- ・平成20年度定年退職者等を再雇用職員として採用し、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。

140

人事に関する事項

## 職員の採用状況

### ○研究員の採用

#### 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

（創薬基盤研究部）

・幹細胞制御プロジェクト

（創薬基盤研究部以外）

・薬用植物資源研究センター北海道研究部



### ○テニユア制度の導入に向けた検討

- ・現中期計画（平成22年度～平成26年度）中において制度の導入が必要
- ・平成23年度においては、テニユア資格の要件等について整理・検討
- ・平成24年度から制度を導入、運用を開始

141



## 常勤職員数

	実績		当初計画
	平成17年度当初	平成23年度末	
理事長	1	1	1
事務職	29	27	33
研究職	41	44	53
(うち任期付研究職)	(3)	(20)	
技術専門員	8	7	8
計	79	79	95

142

## (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RI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
- ・ 霊長類医科学研究センター－高度実験棟工事管理業務
- ・ 霊長類医科学研究センター－高度実験棟土壌汚染調査

143