

平成24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24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	19
(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	77
(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	123



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(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

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

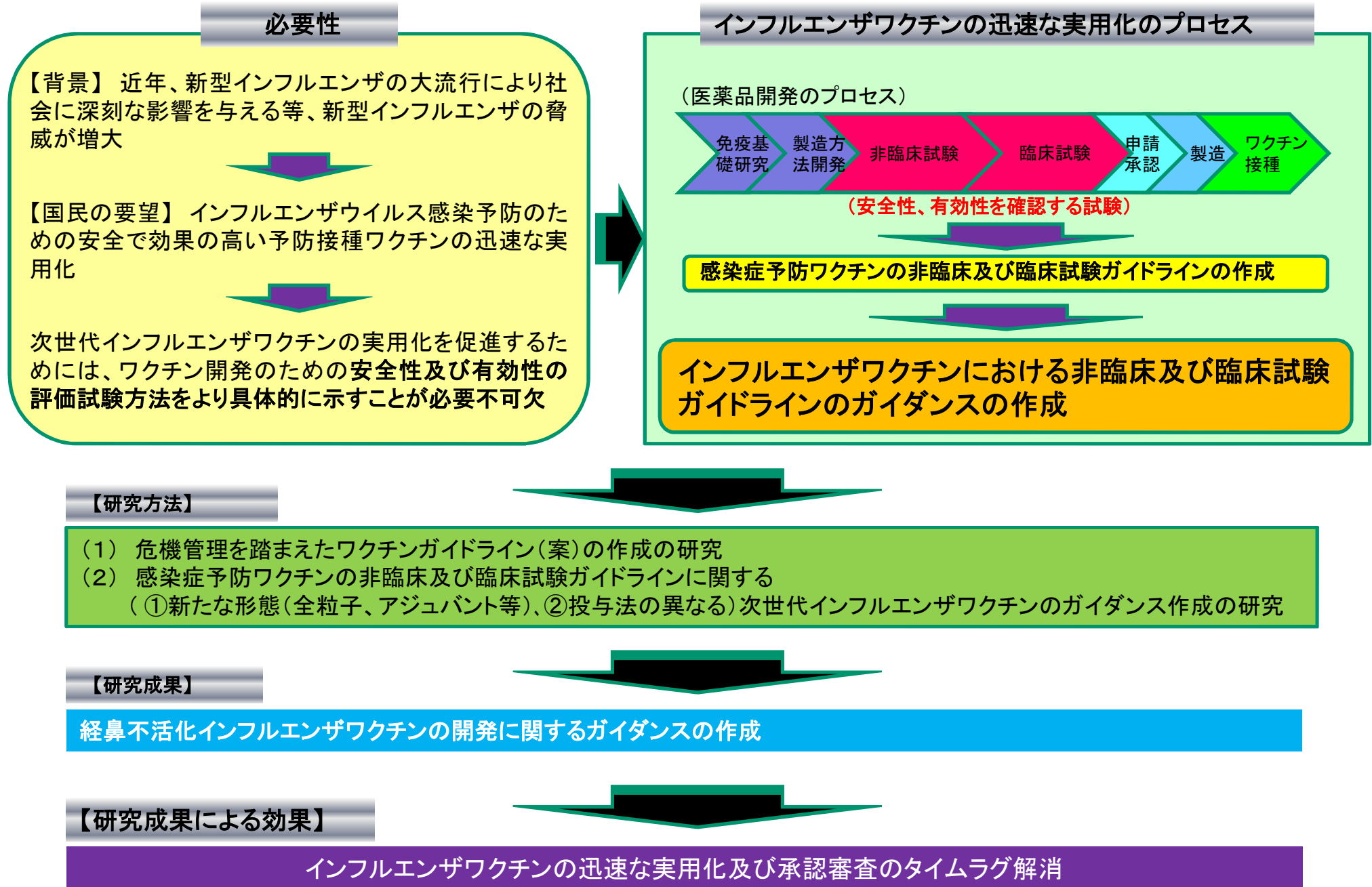
①スーパー特区研究の推進（ワクチン、iPS）

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)



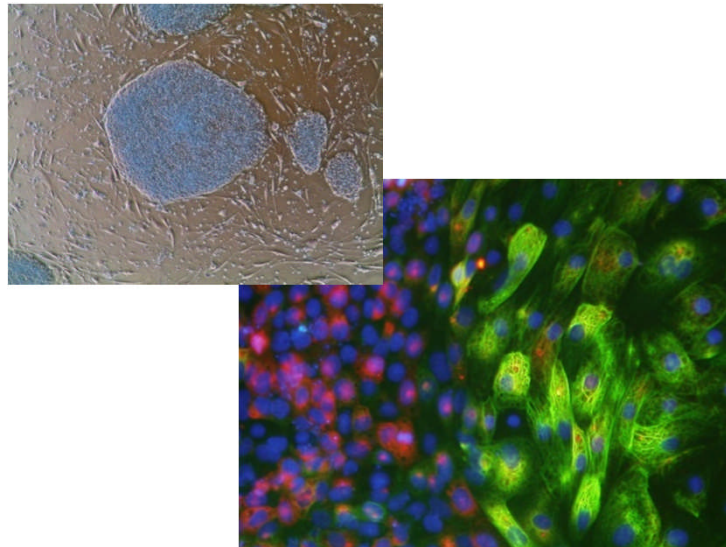
1. (1)①スーパー特区研究の推進(iPS)

ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築

平成22年度までの研究成果

iPS細胞コレクションの充実

肝細胞、心筋細胞や神経細胞への細胞分化誘導法のプロトコールを実証



平成23~24年研究

世界初!

平成24年5月、リプロセル社から毒性評価試験用に世界初のヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞の製品化に成功

肝幹前駆細胞の維持・増殖法の開発

iPS細胞由来分化誘導細胞の品質基準策定

製薬協・タスクフォースとの連携

機能評価や規格化指針(案)等の策定

・医薬品の有効性・安全性の向上
・創薬研究の加速及び臨床データの活用など



1. (1)①スーパー特区研究の推進(iPS)

平成24年年9月28日 第10回産学官連携功労者表彰(厚生労働大臣賞)を受賞(基盤研、阪大、リプロセル社)。
「ヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓細胞の製品化」

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

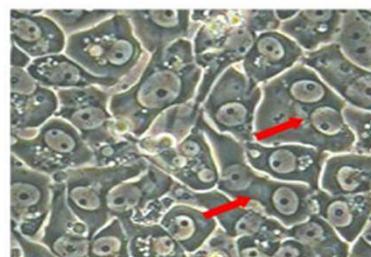


発生の各段階において必須である遺伝子(SOX17, HEX, HNF4α)をそれぞれ適切な時期に導入することにより、肝細胞への分化効率を上昇させることに成功した!

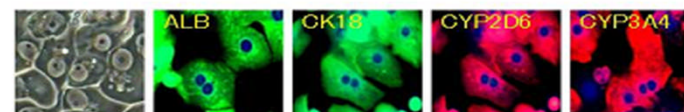
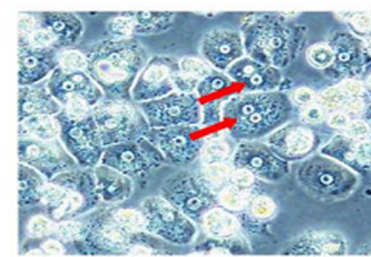
分化誘導効率 従来 1~3割 → 8~9割
↑
新しい細胞分化誘導技術

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: 18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

評価結果: 参考資料

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

研究振興業務における公募研究の評価 (資金配分機関としての評価)

基礎的研究評価委員会

実用化研究評価委員会

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24年12月14日

【実施場所】大阪府内

【発表者数】18名

【参加者数】130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】9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活用

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

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 講演会、シンポジウム、一般公開の開催等
- ② 論文投稿・学会、シンポジウム等での研究発表

1. (2)①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
- ・平成24年度 1,065名

毎年600名
以上が来場

過去最高水準

彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者

- ・平成20年度 78%
- ・平成21年度 72%
- ・平成22年度 62%
- ・平成23年度 73%
- ・平成24年度 76%

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17企画(昨年:18企画)

たんぱく質で指紋発見!



光るDNAストラップを作ろう!



○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

→98名が来場(平成23年度:37名)

○種子島薬用植物資源研究センター一般公開

→60名が来場(平成23年度:25名)

○各種学術フォーラムの開催

→6件開催し、のべ1,090名が来場(平成23年度:6件、779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)②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24年度 査読付論文掲載数※

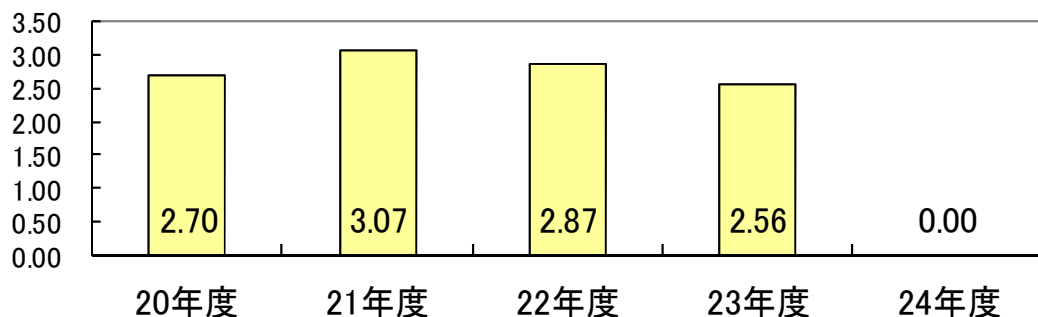
102報 (23年度: 115報)

※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: <集計中>報

(参考)査読無し論文(総説等)掲載数**66報**(平成23年度: 58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

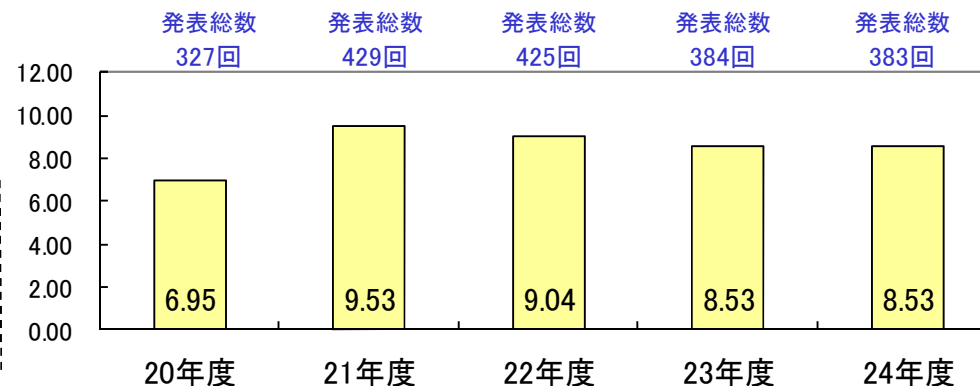
中期計画→研究発表等を国内・海外で積極的に実施

平成24年度 学会・シンポジウム等発表数※

- ・国際学会 109回
- ・国内学会 274回 合計: 383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: **9件**→17年度からの累計: **75件**

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(4社)

② NMR施設等の外部利用の推進

- ・NMR装置 外部測定利用日数(692時間)

NMR装置:392時間

NMR単体:300時間

- ・TEMを用いた受託試験 合計検体数 119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	37	269,405
受託研究	19	172,463
奨励寄附金	9	20,130

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

アジュバント開発、感染制御、ワクチンマテリアルの各プロジェクト

・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. 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

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

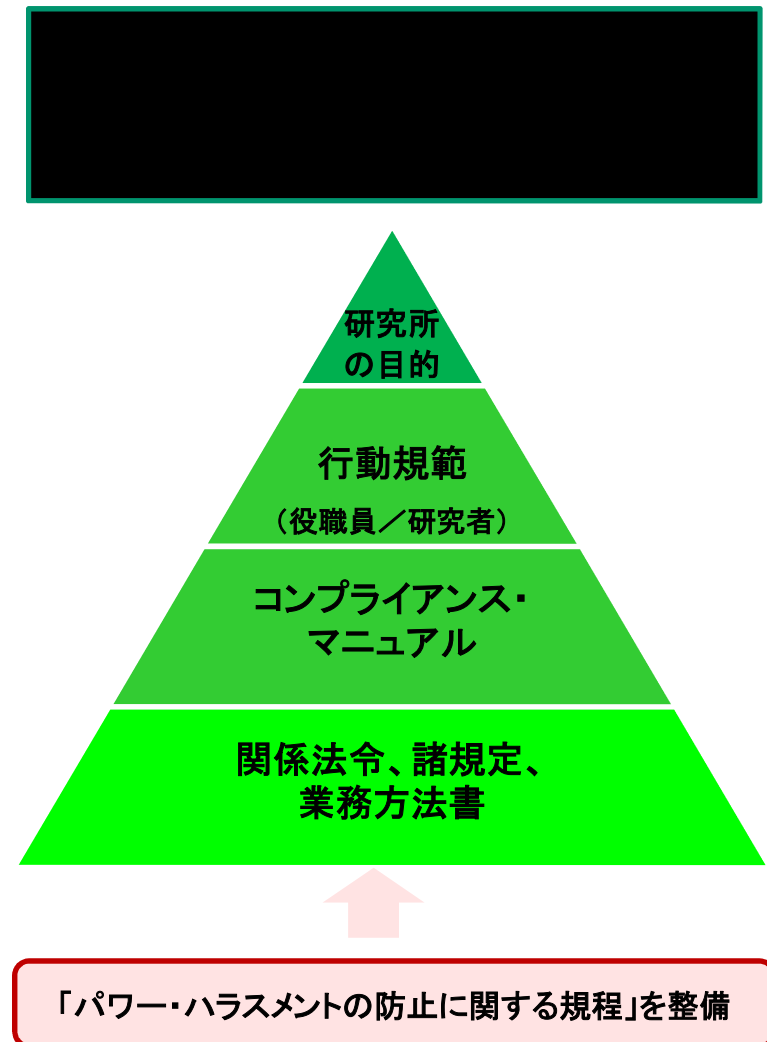
○業務遂行にあたり遵守すべき事項

- ・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

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166万ページ(平成23年度約133万ページ)

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

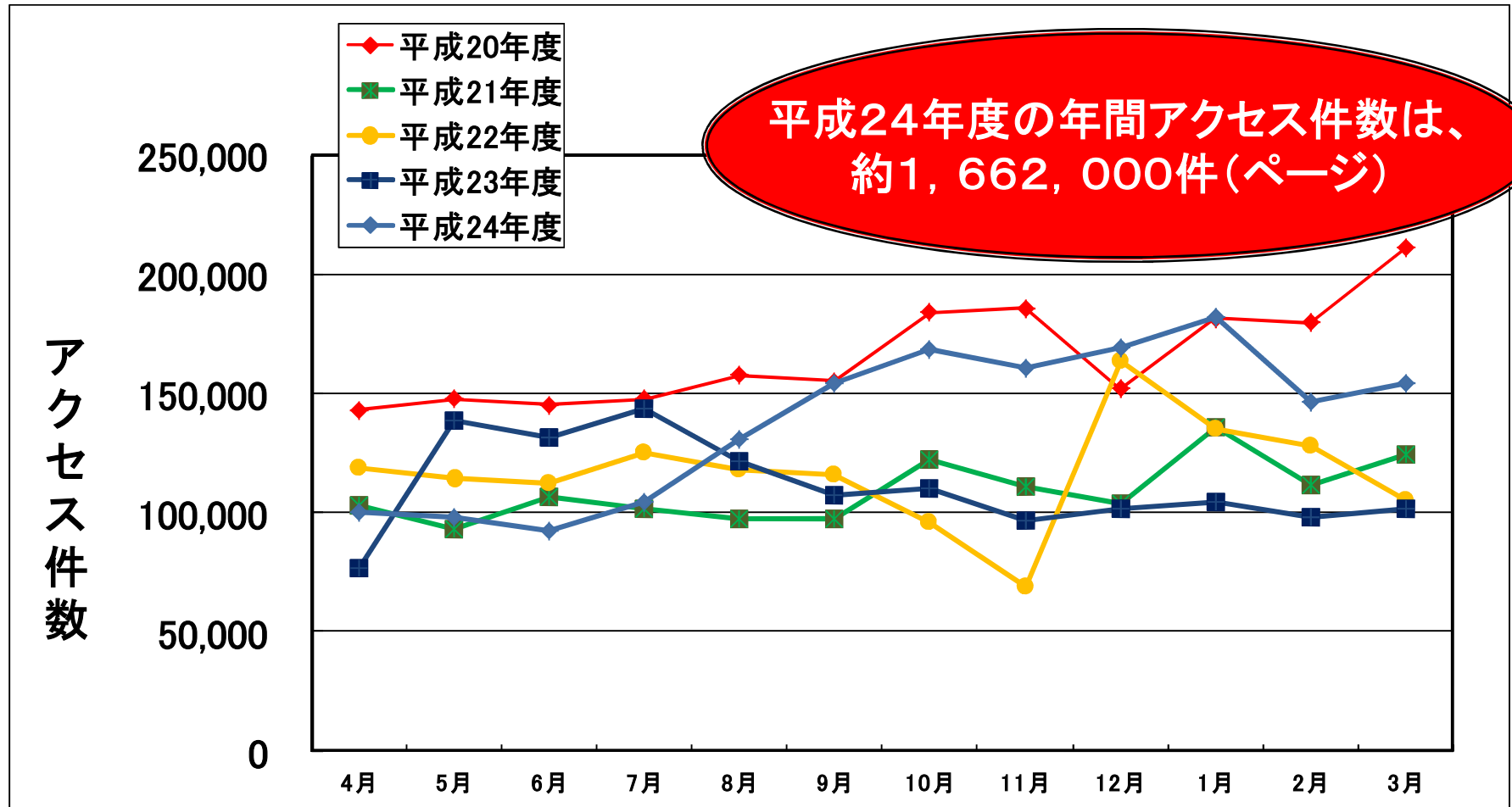
③ (資金配分機関としての取り組み) 60か所の委託研究先の実地調査等

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



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) 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

(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
- ・ヒト幹細胞応用開発室
- ・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】

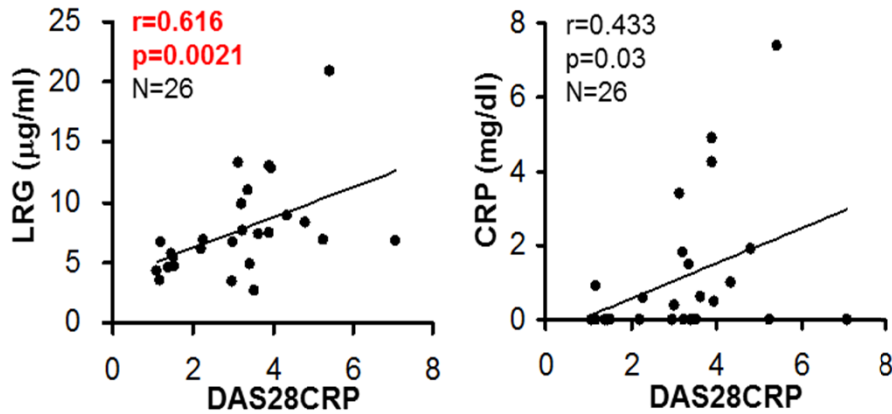
厚労省所管の研究所が行うべき疾患（悪性胸膜中皮腫、免疫難病などの希少疾患）に焦点を当て、常に実用化を視野に入れた研究を実施する。

H24年度研究成果

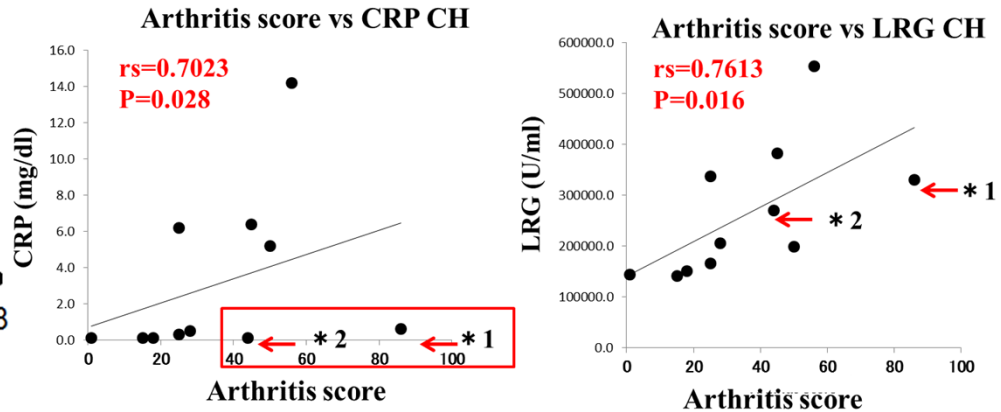
1. IL-6非依存性に発現するLRGの**生物学的製剤使用時のサロゲートマーカーとしての開発、機能解析**（炎症性腸疾患の活動性マーカーとして臨床試験中、PMDA事前相談済）
2. 悪性胸膜中皮腫に対する**SOCSを用いた遺伝子治療法の開発**（マウス薬理・薬効試験済、GMP精製済、サルnon-GLP安全性試験済、PMDA事前相談済、対面助言実施予定）

LRGは、抗IL-6R抗体のコンパニオン診断薬になり得る

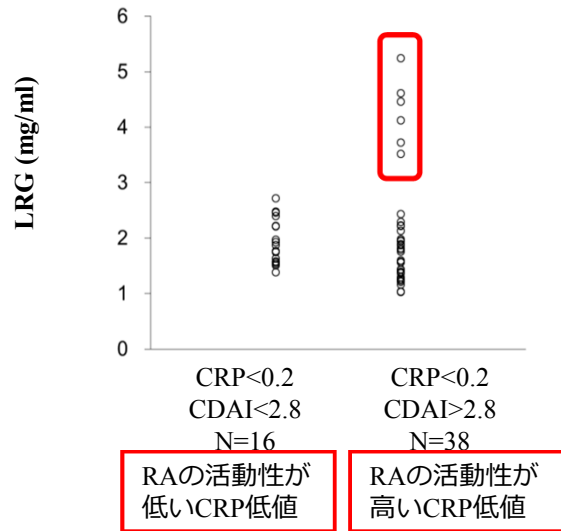
LRGはRA患者において、CRPより疾患活動性と相関する



次世代型IL-6R阻害抗体投与後のカニクイザルCIA血漿において、LRGはCRPよりも関節炎スコアと強く相関する

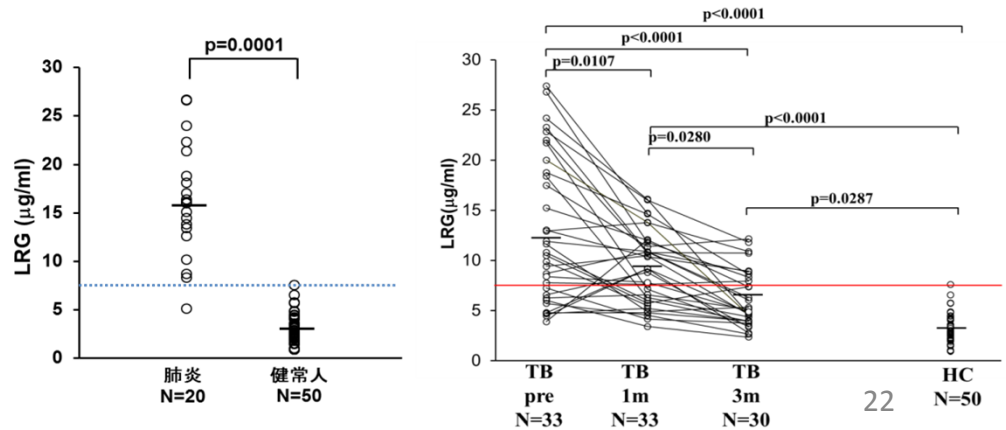


抗IL-6R抗体無効なRA患者血清中において、CRP陰性に関わらずLRGは上昇する

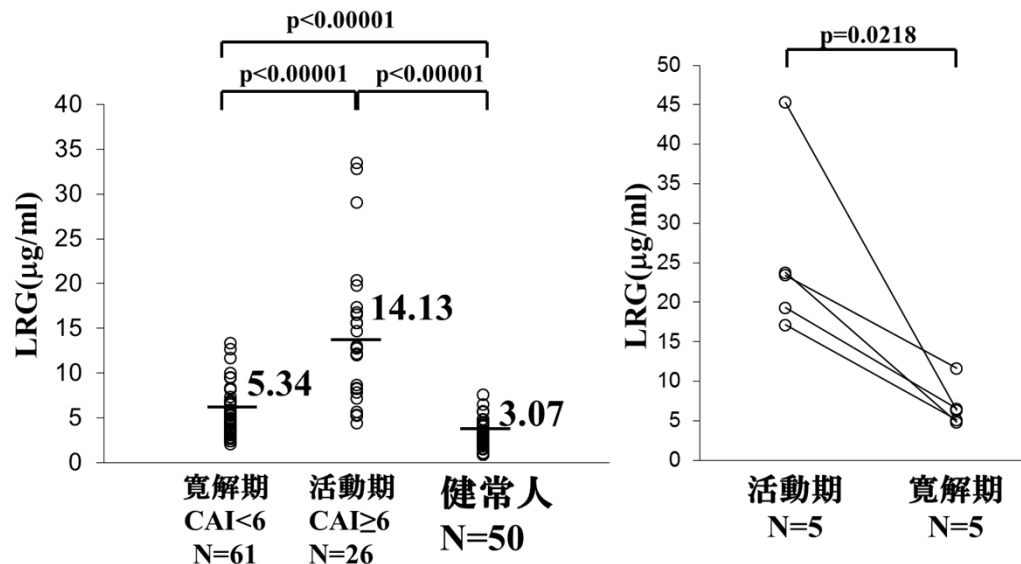


中外製薬と共同研究

LRGは感染症（肺炎や肺結核）患者において高値となる



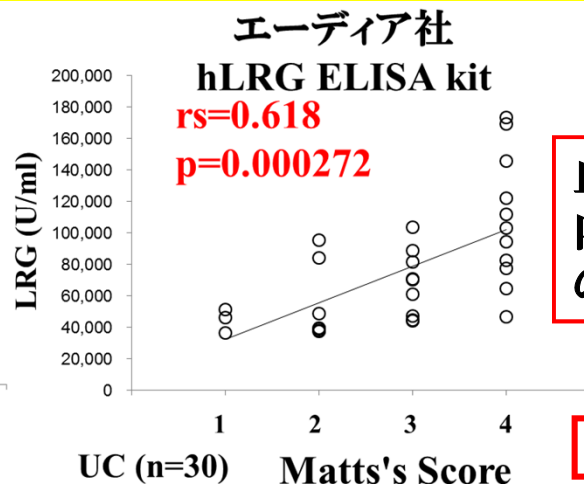
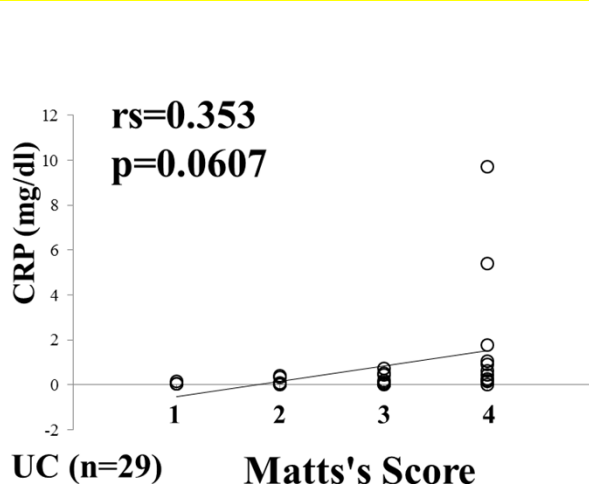
潰瘍性大腸炎(UC)患者血清中のLRG濃度は 緩解期に比べ活動期で高値を示す



CAI : Clinical Activity Index

Serada & Naka *IBD* 2012

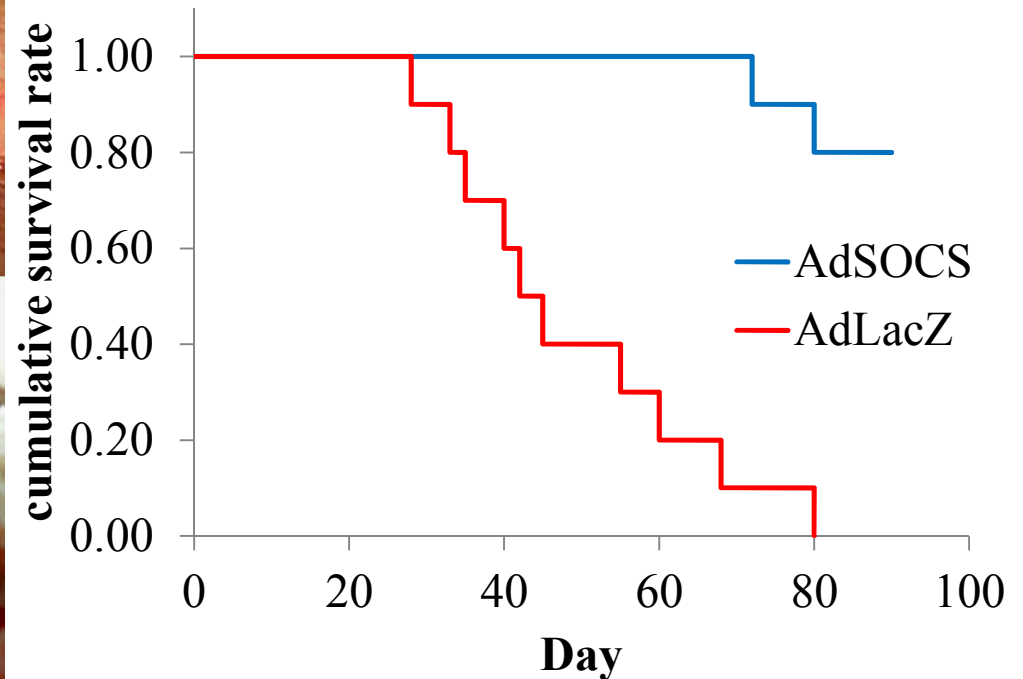
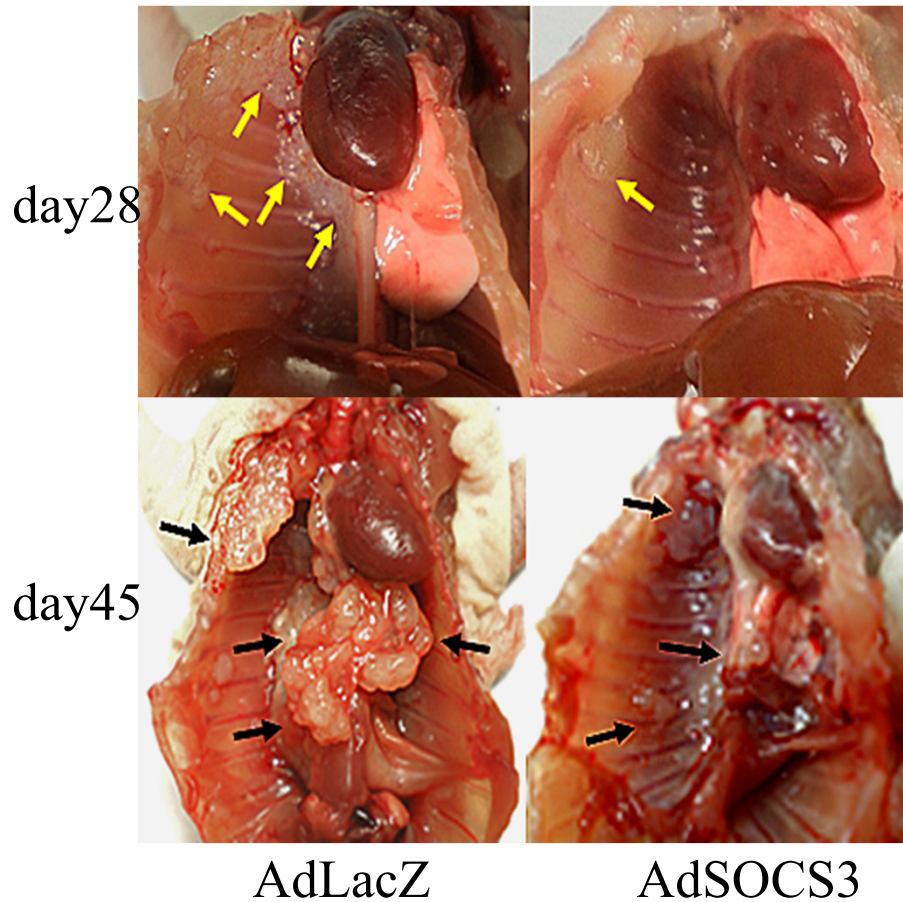
血清LRGは潰瘍性大腸炎(UC)の内視鏡スコアと強く相関するので、
UCのモニタリングマーカーとして有効である



血清LRGは
内視鏡スコアが高く、CRPが低値
の患者において高値を示す

AdSOCS3を用いた遺伝子治療法は 悪性胸膜中皮腫に対して有効である(マウスにおける系の樹立)

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



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

特許出願中(特願2008-301919号)

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、創薬支援・臨床への橋渡しに資する

たんぱく質機能改変体創製技術

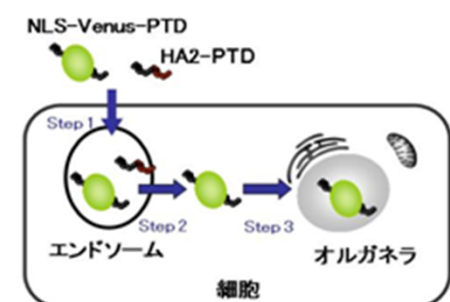
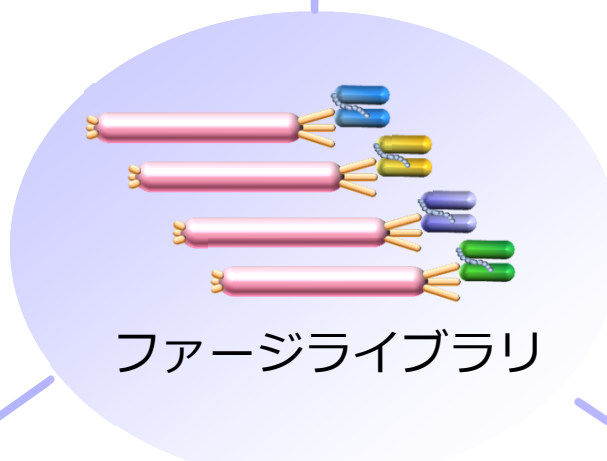
(Nat. Biotechnol. 2003, J. Biol. Chem. 2008, 特願2009-55953等)

機能性ペプチド、高分子、ナノ粒子によるDDS

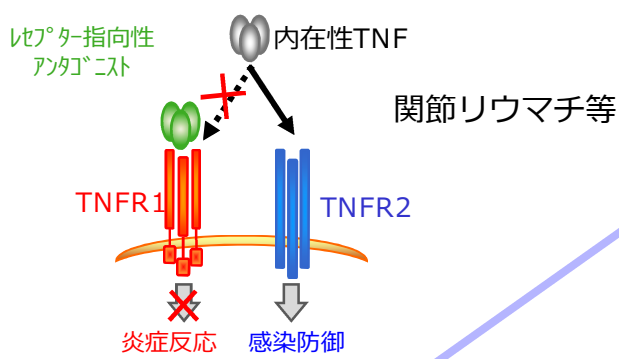
(Nat. Biotechnol. 2003 Nat. Nanotechnol. 2011等)

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

体内動態・細胞内動態の制御

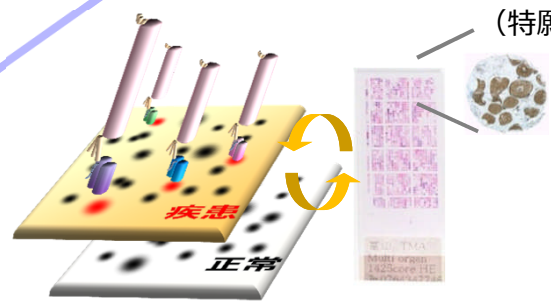


NLS: 核移行シグナル
Step 1: PTDによる細胞内移行
Step 2: HA2によるエンドソーム膜透過
Step 3: NLSによる核への輸送



抗体プロテオミクス技術

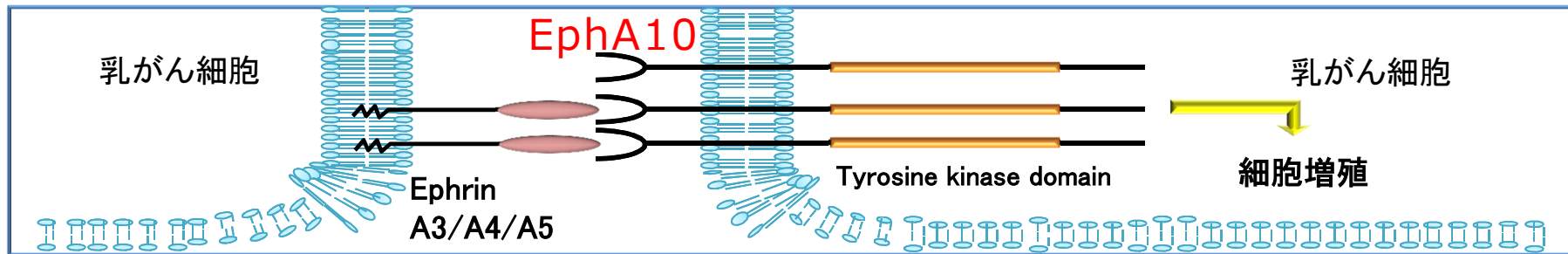
(特願2009-60706, 特願2011-57029, 特願2012-050629等)



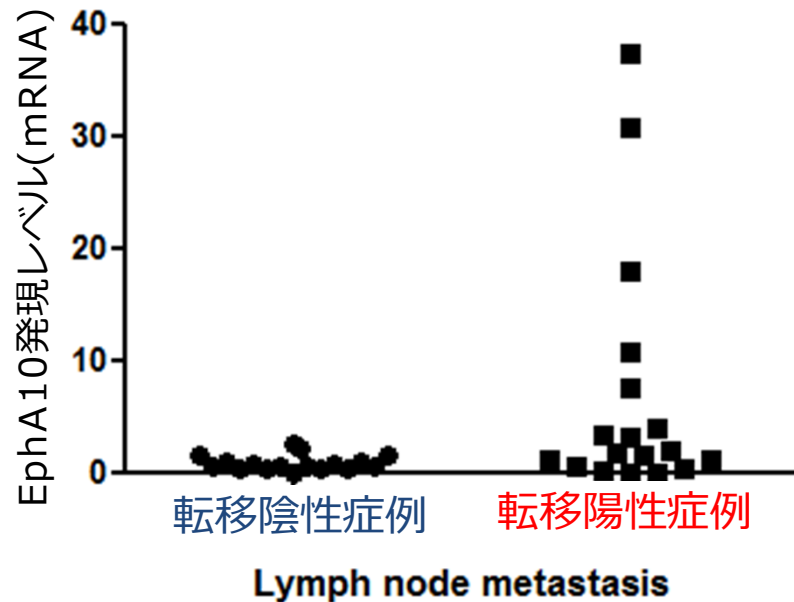
新規バイオマーカーの絞り込み、
新規バイオ医薬シーズの開発

抗体プロテオミクス技術による創薬標的の効率的探索と治療薬シーズ開発

— 難治性乳がん関連たんぱく質EphA10の治療標的としての評価 —

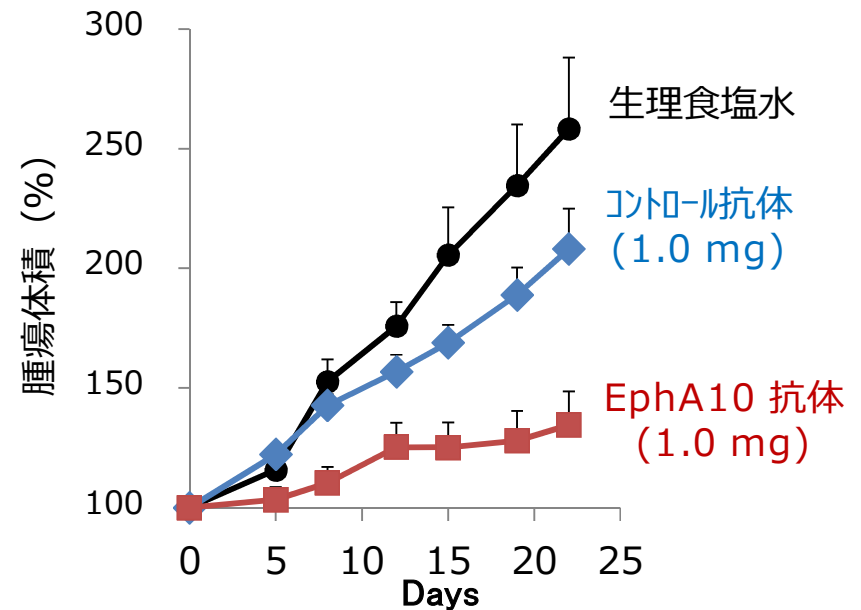


乳がん転移との相関解析



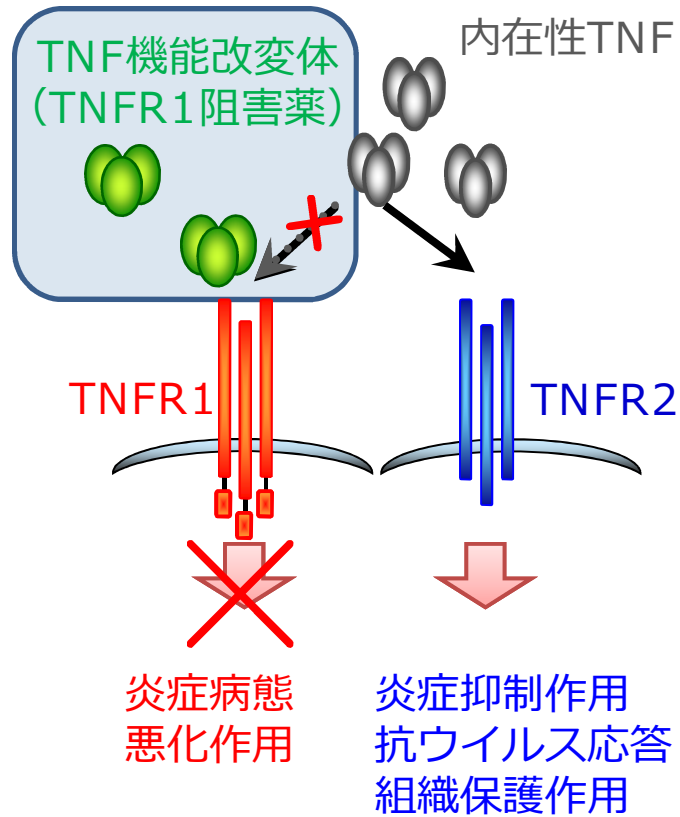
【結果】乳がん臨床検体の転移性と、EphA10の発現レベルに有意な相関が認められ、EphA10が転移促進に関わる分子であることが示された。

抗EphA10抗体の担がんマウスでの抗腫瘍効果

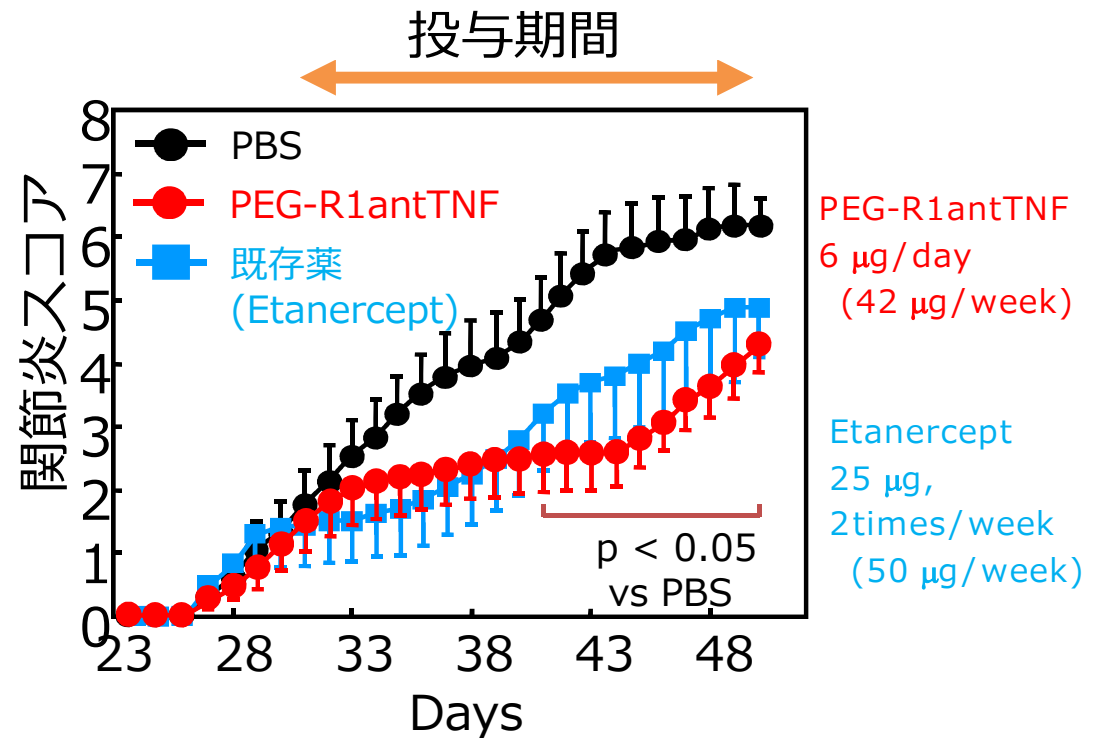


【結果】ヒト乳がん細胞移植マウスへの抗EphA10抗体の投与によって腫瘍増殖の顕著な抑制が認められ、治療標的としての有用性が in vivo実験でも示された。

たんぱく質機能改変体創製技術による新規バイオ医薬シーズの開発 — 新規TNFR1指向性阻害薬(R1antTNF)の自己免疫疾患治療作用 —



PEG修飾R1antTNFの治療効果
(関節リウマチモデル)



【結果】自己免疫疾患に対する新規バイオ医薬として開発したTNFR1指向性阻害薬(PEG-R1antTNF)が、関節リウマチモデルマウスに対して顕著な治療効果を発揮することを明らかとした。臨床応用を目指し、さらなる最適化と早期探索的臨床研究拠点病院との連携研究を開始した。

日本DDS学会奨励賞受賞

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

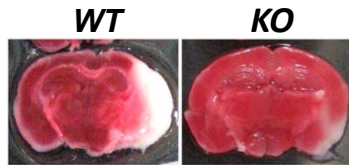
糖・脂質の代謝異常は様々な疾患の原因であるのみならず、疾患の増悪化に関与します。当プロジェクトでは、難病を中心にそれぞれの疾患に関わる糖・脂質代謝異常を検索し、治療法・治療薬・創薬マーカーの探索を行うことを目的に研究を行っております。



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

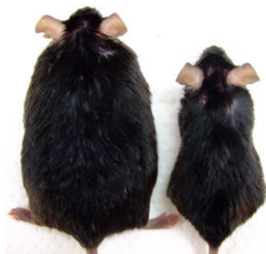
共通点: 酸化ストレス制御

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

WT KO



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

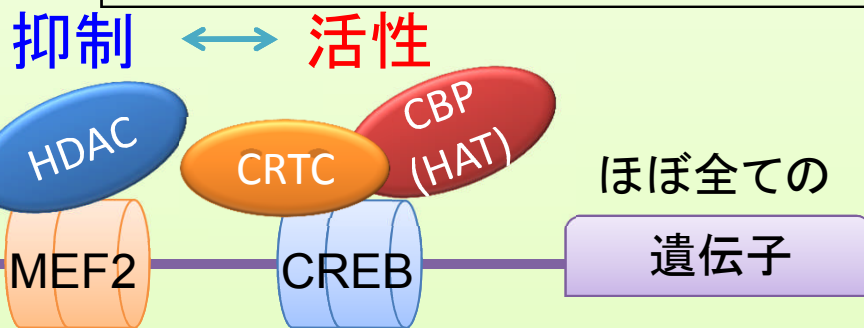
悪性リウマチ・多発性硬化症 等

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行う。

新たな遺伝子発現制御法の確立と創薬評価系の構築

転写制御因子CREBとヒストンアセチル化関連酵素は
遺伝子発現制御を介して広く病態に関わる

HAT: ヒストンアセチルトランスフェラーゼ
HDAC: ヒストンデアセラーゼ



SIK 塩誘導性キナーゼ

Cell. 2004 119: 61-74

Nat Med. 2007 13: 597-603

Pigment Cell Melanoma Res. 2010: 809-19

PLoS One. 2012 7: e37803

SIK遺伝子欠損マウス

毛色異常

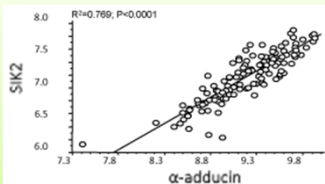
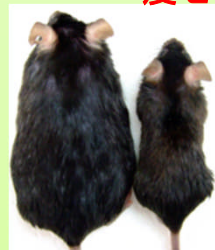
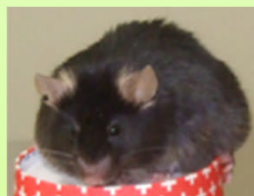
過食

痩せ

肝障害



心肥大



カロリンスカ研究所
との国際共同研究

ヒト心筋肥大患者の
バイオプシーによる
SIKと血圧因子の
発現相関を見出した

HAT/HDAC関連創薬の課題

利点) 多くの病態に関わる

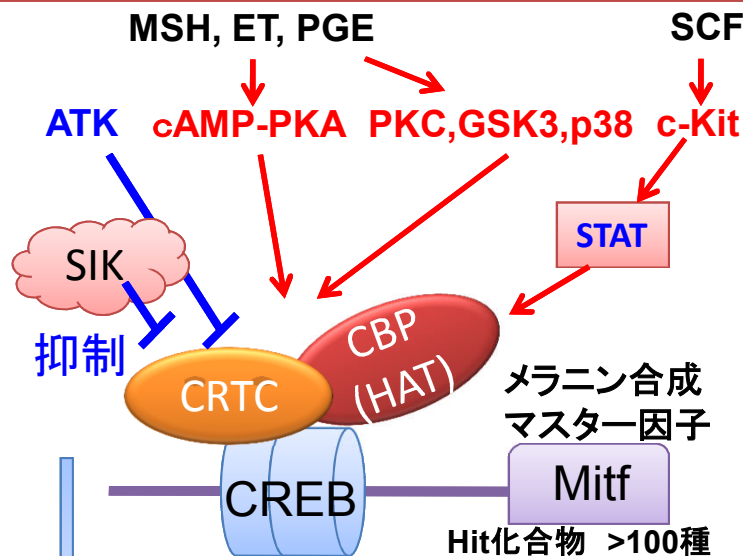
問題点) 影響が広範囲 → 副作用

解決方法)

新たな評価法を組み合わせたスルー
プット解析による低分子の再評価

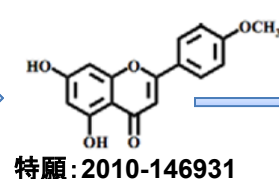
例)

メラニン合成評価を利用したスクリーニング



最適な抑制剤の確定

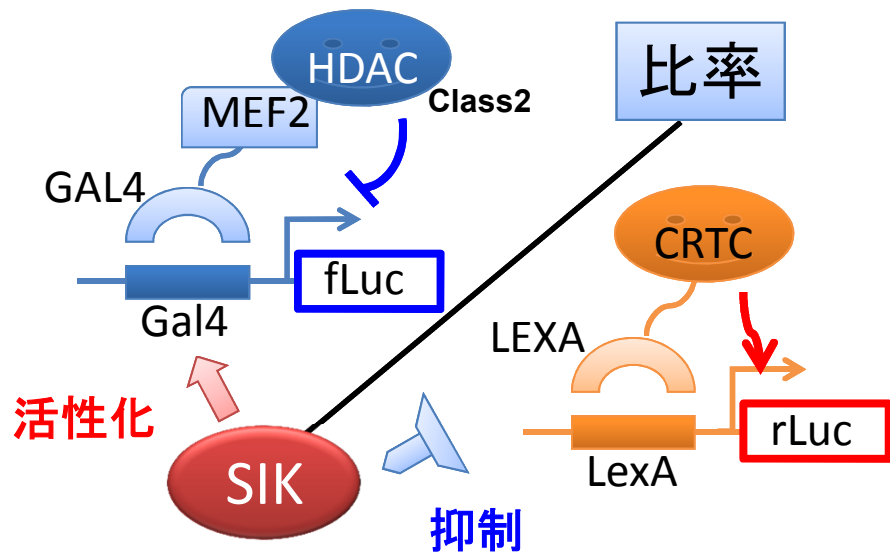
Horibe et al, J Nat Med. (2012)



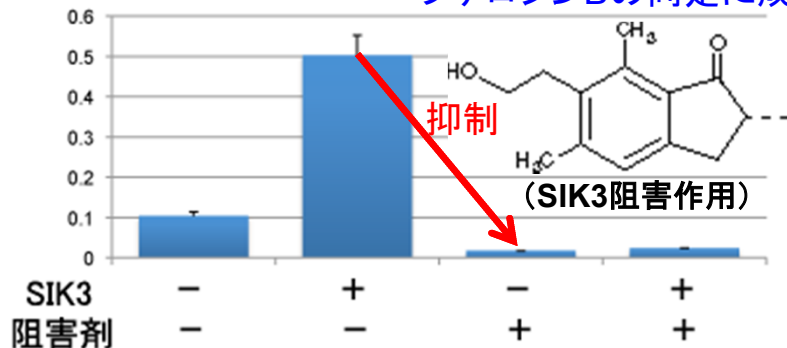
--実用化成功例--

平成25年 4月から
整髪剤として発売
中野製薬 (京都)

スイッチングレポーターによる擬陽性低減例



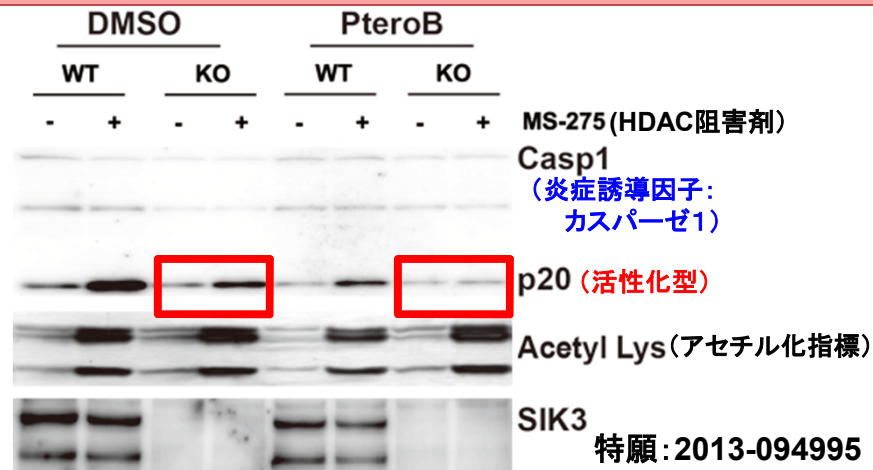
SIK活性=比率 (fLuc / rLuc) プテロシンBの同定に成功



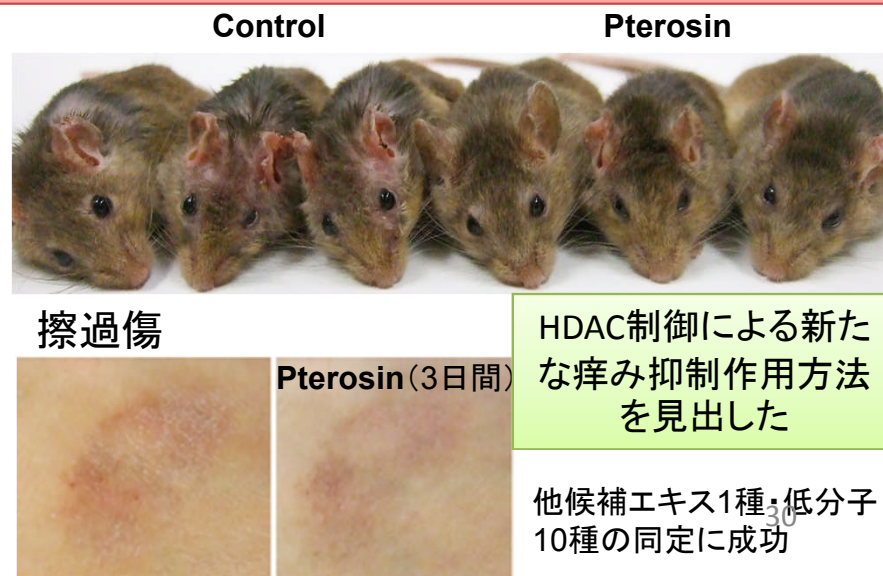
システムはPromega社へ導入予定

創薬ベンチャー2社との共同研究
(米 Arrien Phama 社、仏 Oncodesign社)

HDAC阻害剤はカスパーゼ1の活性化を通じて炎症を誘導し、SIK3-KOもしくはSIK3阻害性のプテロシンBで制御できることが示唆された



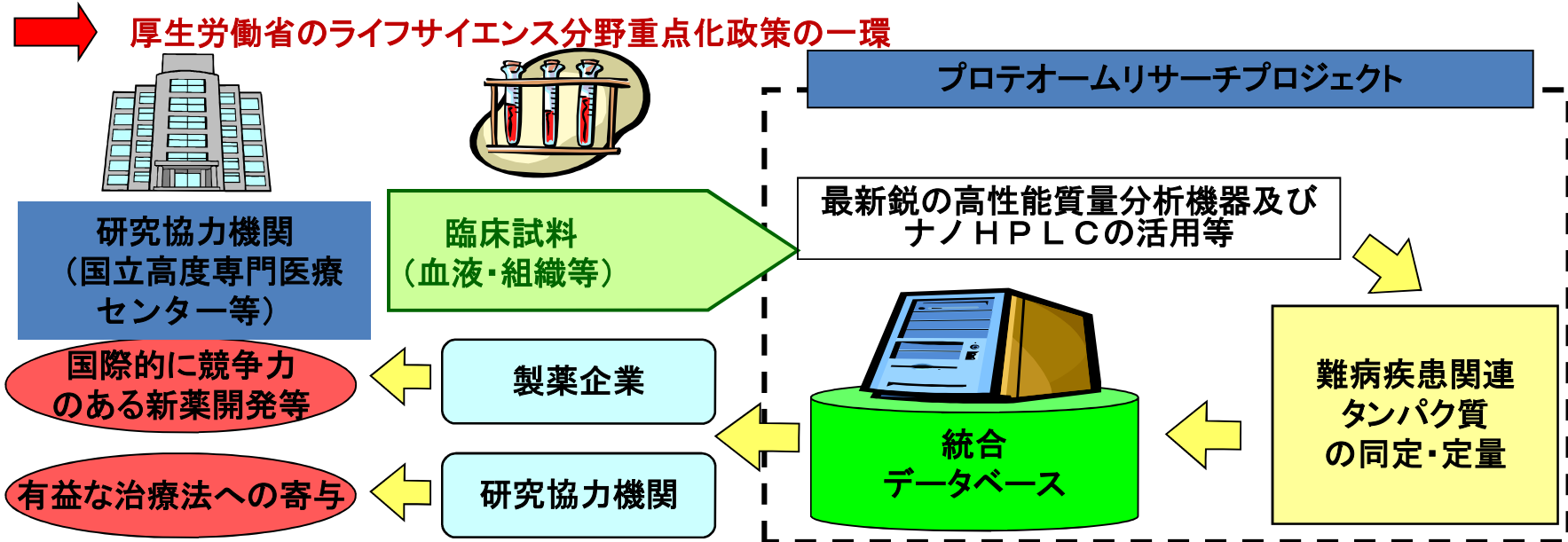
プテロシンBによるアトピー症状軽減効果



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



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

日本経済新聞(女子) 2012年(平成24年)8月28日

血液1滴から、がんなどの病気を特定する物質100種類を一度に分析できる技術を、医薬基盤研究所の朝長毅プロフェクターや九州大学の中山敬一教授らが開発した。質量分析計を利用する方法で、3、5年後には大病院の血液検査で普及できるとみている。病気の早期発見や、患者に合わせて最適な治療をする「個の医療」に役立つという。

血液1滴で病気診断
がんなど100種、1度に分析

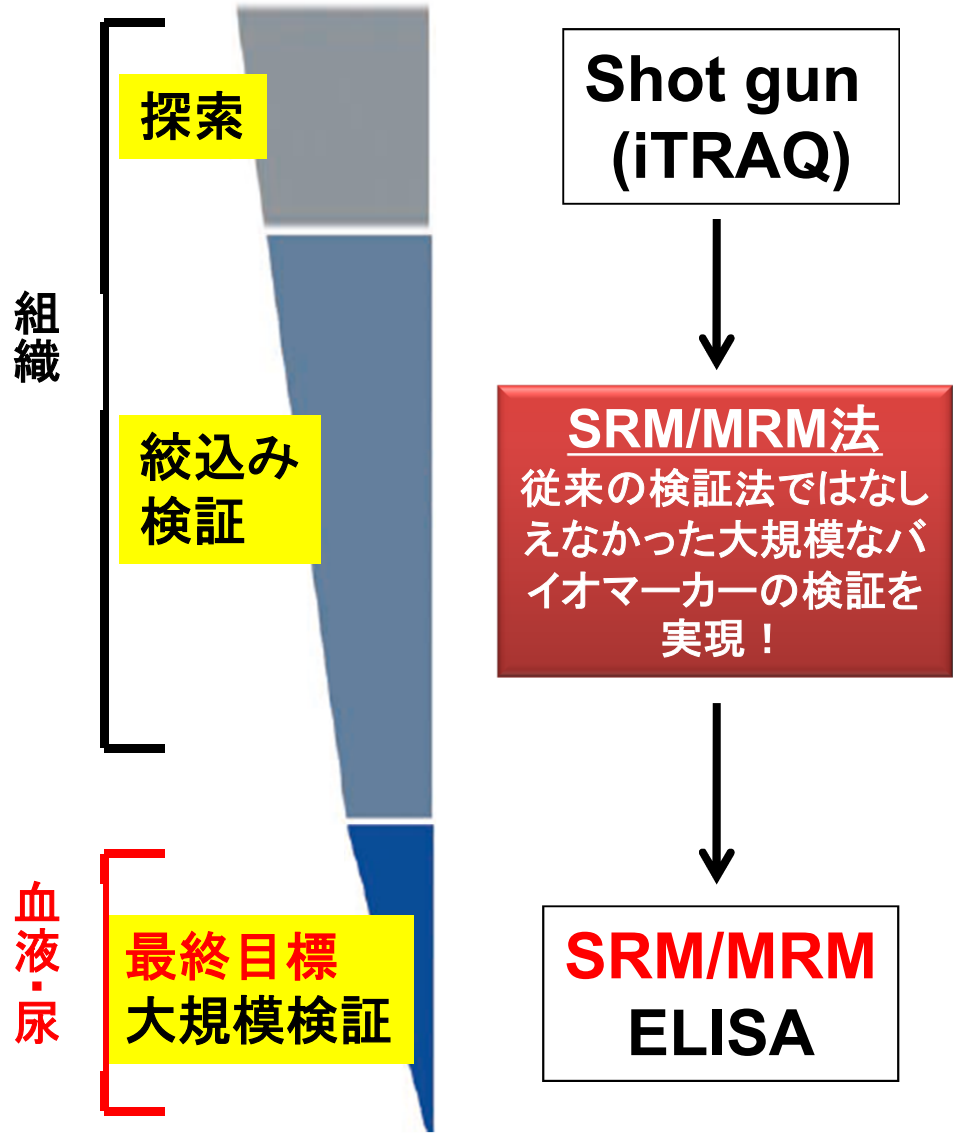
「個の医療」にも役立つ。現状の血液検査は1度に1種ずつみるのが一般的で、複数種調べるのに手間がかかる。新技術ならば手間やコストを抑えられ、調査項目が増えてもすぐに対応できる見込みだ。

研究チームは新技術を使えば、病院の検査に質量分析計を利用できるとみている。さらに技術を改良して10年後には体内のほぼすべてのたんぱく質を調べられるほどの2万5000種類を分析できるという。

約1ミリの血液でわかる。100種類を調べられれば、患者の血液中にあるがんなど主な疾病の目印となるたんぱく質をほぼ一通り検査できるという。患者の疾病のタイプに応じて副作用の少ない薬を選別するといった

のすべてのたんぱく質を分解して断片にし、さらに刺激を加えて壊す。断片の段階と、さらに壊した後の2段階で質量分析計で測り分析することで、一度に数十から数百種類の元のたんぱく質を特定し量も測定できる。約1ミリの血液でわかる。

医薬基盤研など開発 早期発見可能に



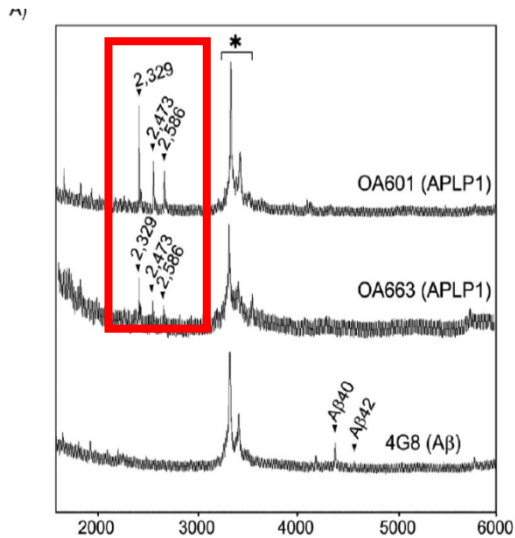
78種類の大腸癌マーカータンパク質の検証に成功

↓

10種類の大腸癌マーカータンパク質の血中での定量に成功

アルツハイマー病マーカーペプチドの超高感度定量

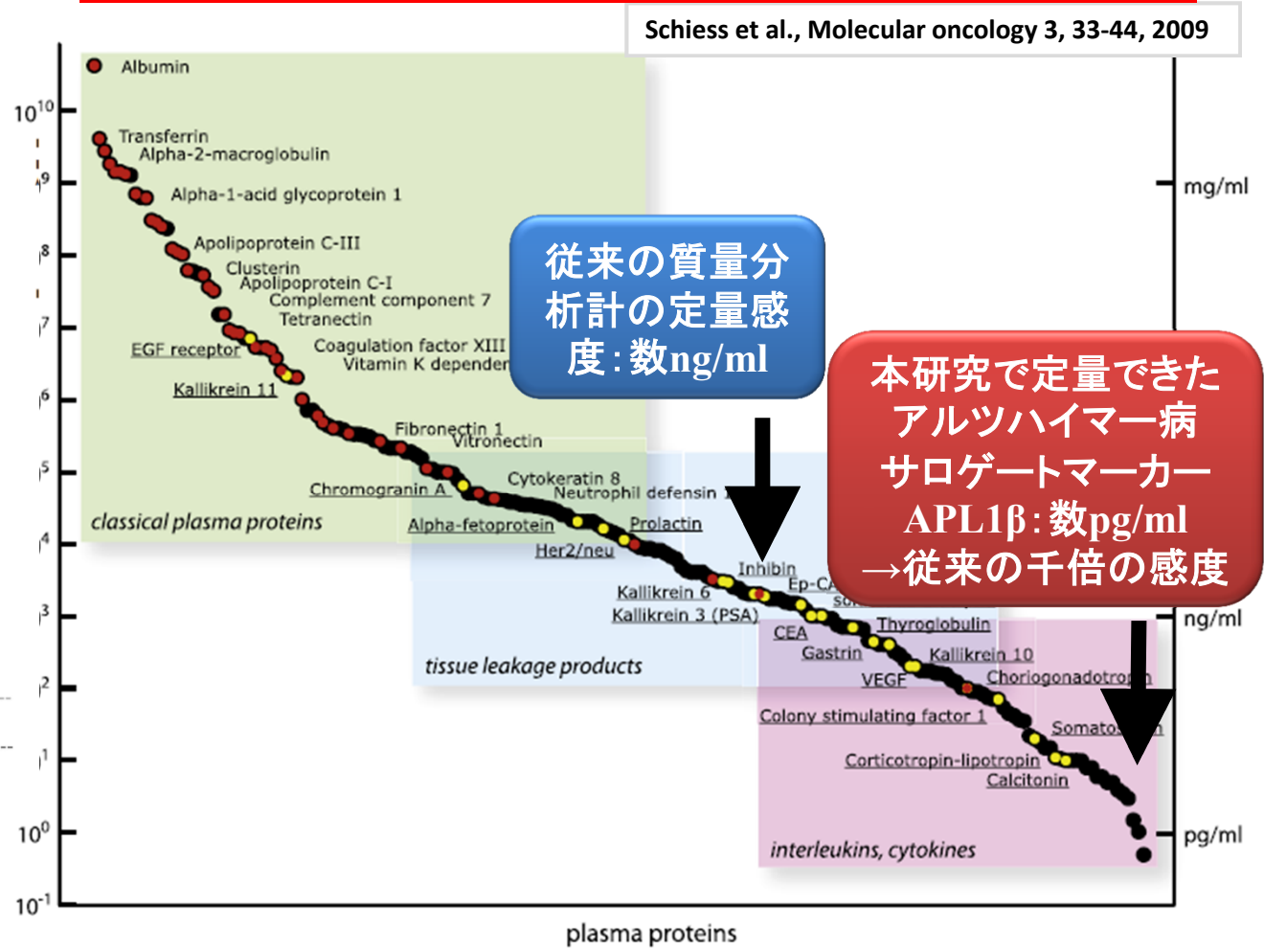
ヒト髄液中アルツハイマー病
新規バイオマーカー
APL1β_{25,27,28}



B)
APLP1 ---⁵⁴RKVNASVFGFPFHSSEIQROELAFAGTGVSR^{EA}VSGLLIMGAGGSS^{LI}VLSMLLRK⁵⁹⁷---
βAPP ---⁵⁹²SEVKMDARFRHDSGYEVHHQ^{KL}VFFAEDVGSNKGAI^{IG}LMVGVV^{LA}TVIVITLVMLKKK⁶⁵²---
Yanagida K. et al. EMBO Mol. Med. 1,223-235, 2009

血中で検出できないか？

血中タンパク質の濃度分布: 1兆倍のダイナミックレンジ



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

創薬支援バイオインフォマティクス研究

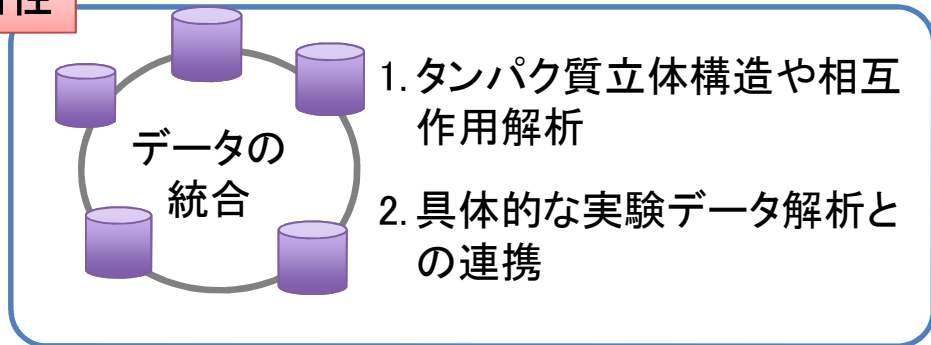
【目標】

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の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

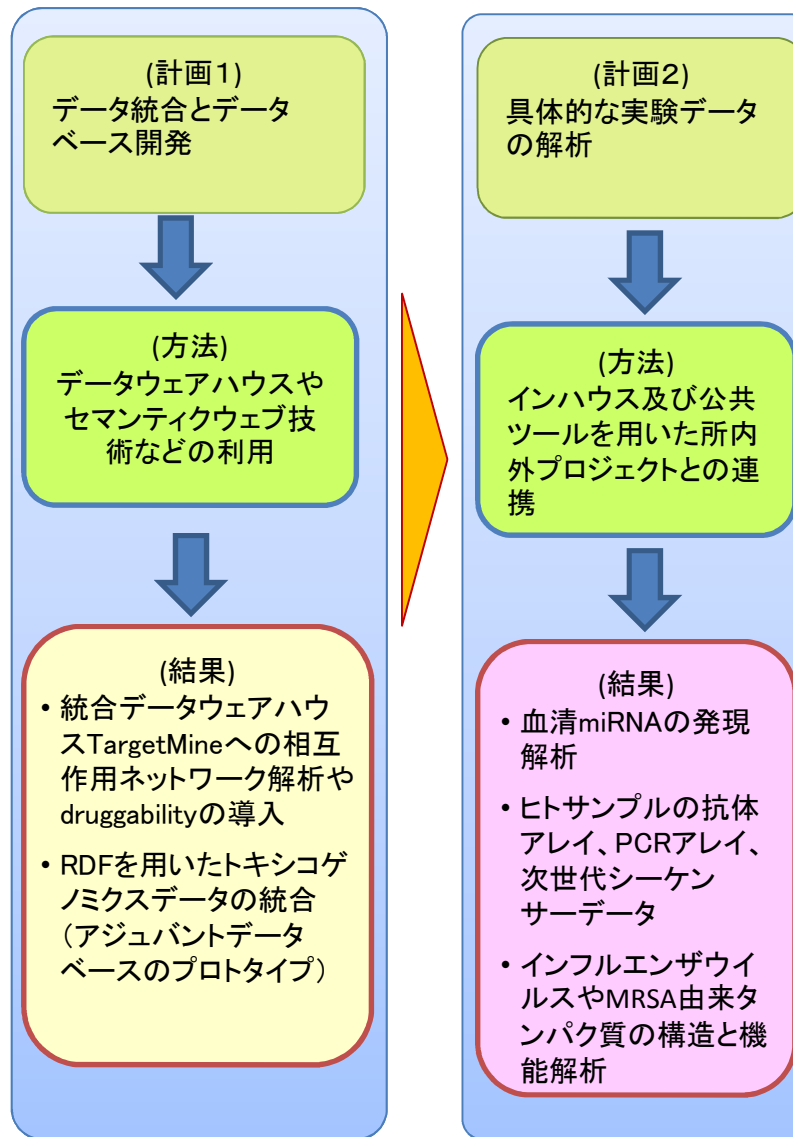
創薬早期におけるターゲットの評価

- 新規ターゲットの発見と評価
- 安全性評価
- 分子メカニズムに基づく創薬戦略の策定

独自性



H24年度の計画・方法・結果



TargetMineへの相互作用ネットワーク解析やdruggabilityの導入

132
C型肝炎ウイルス
(HCV)由来NS5A
タンパク質と相互作用
するヒト因子



エンリッチメント解析

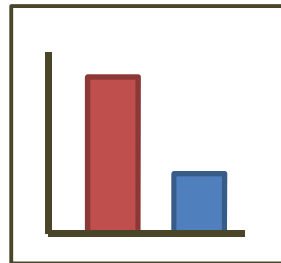
Pathway Enrichment

Pathways enriched for items in this list. For more information about the math used in these calculations, see here.
Number of Genes in this list not analysed in this widget: 1

Options
Multiple Hypothesis Test Correction: Benjamini and Hochberg
DataSet: All datasets
Maximum value to display: 0.05

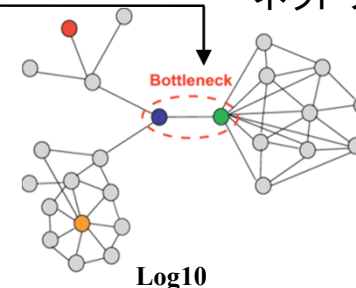
View Download

Pathway	q-Value
Allograft rejection [KEGG:hsa05330] *	4.416E-15 9
Drug metabolism - cytochrome P450 [KEGG:hsa00982] *	2.9205E-14 10
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 [KEGG:hsa00980] *	9.8537E-14 10
Chemical carcinogenesis [KEGG:hsa05204] *	9.8537E-14 10
Graft-versus-host disease [KEGG:hsa05332] *	7.7847E-13 8

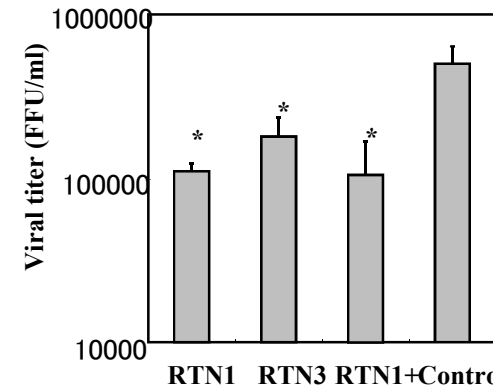


NEW

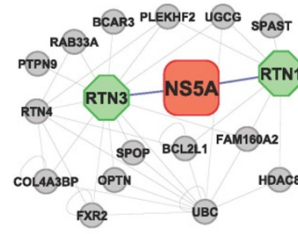
ネットワーク解析



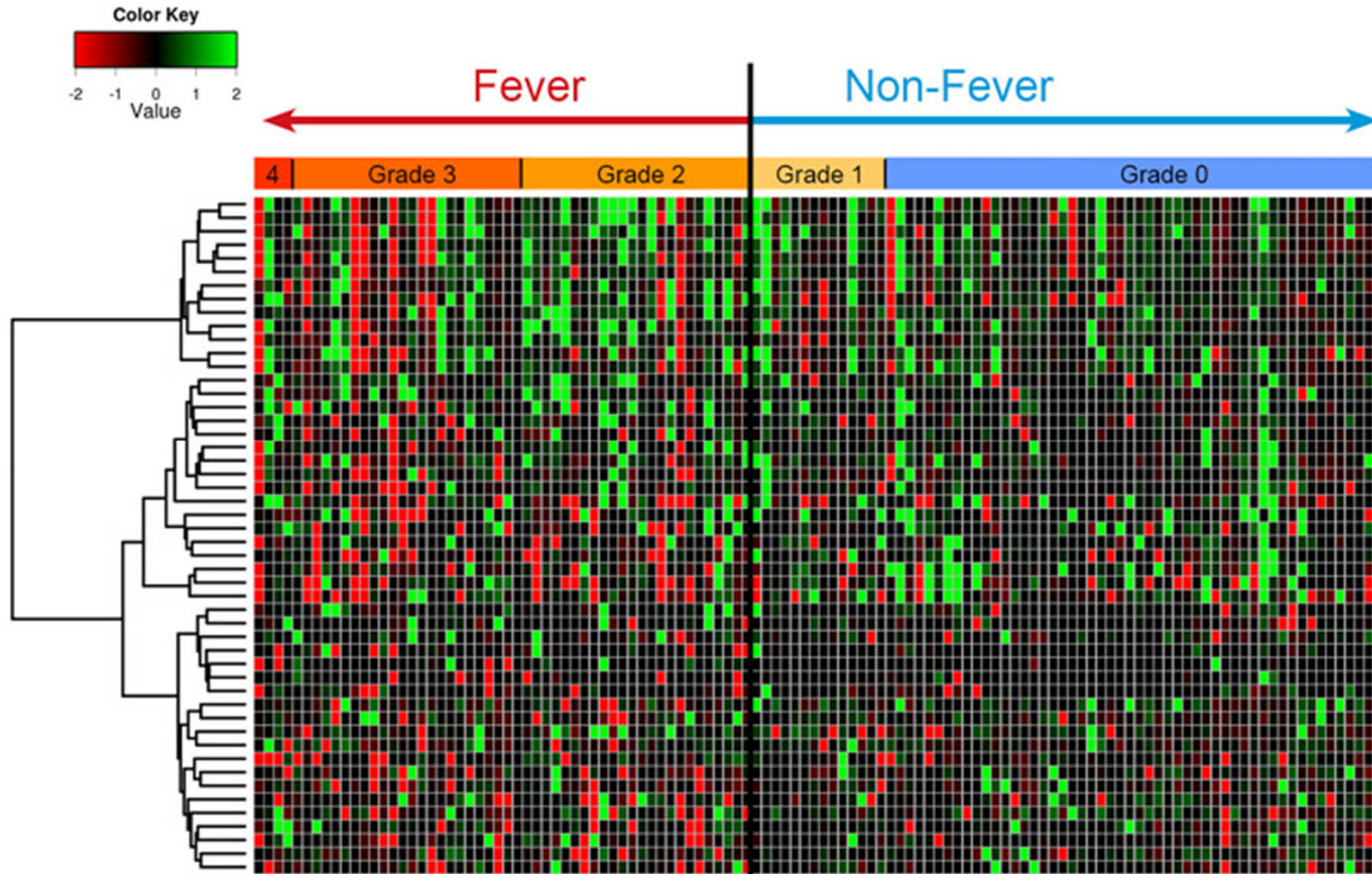
Log10



HCV産生に関わる新規宿主因子の
予測と実験的検証に成功

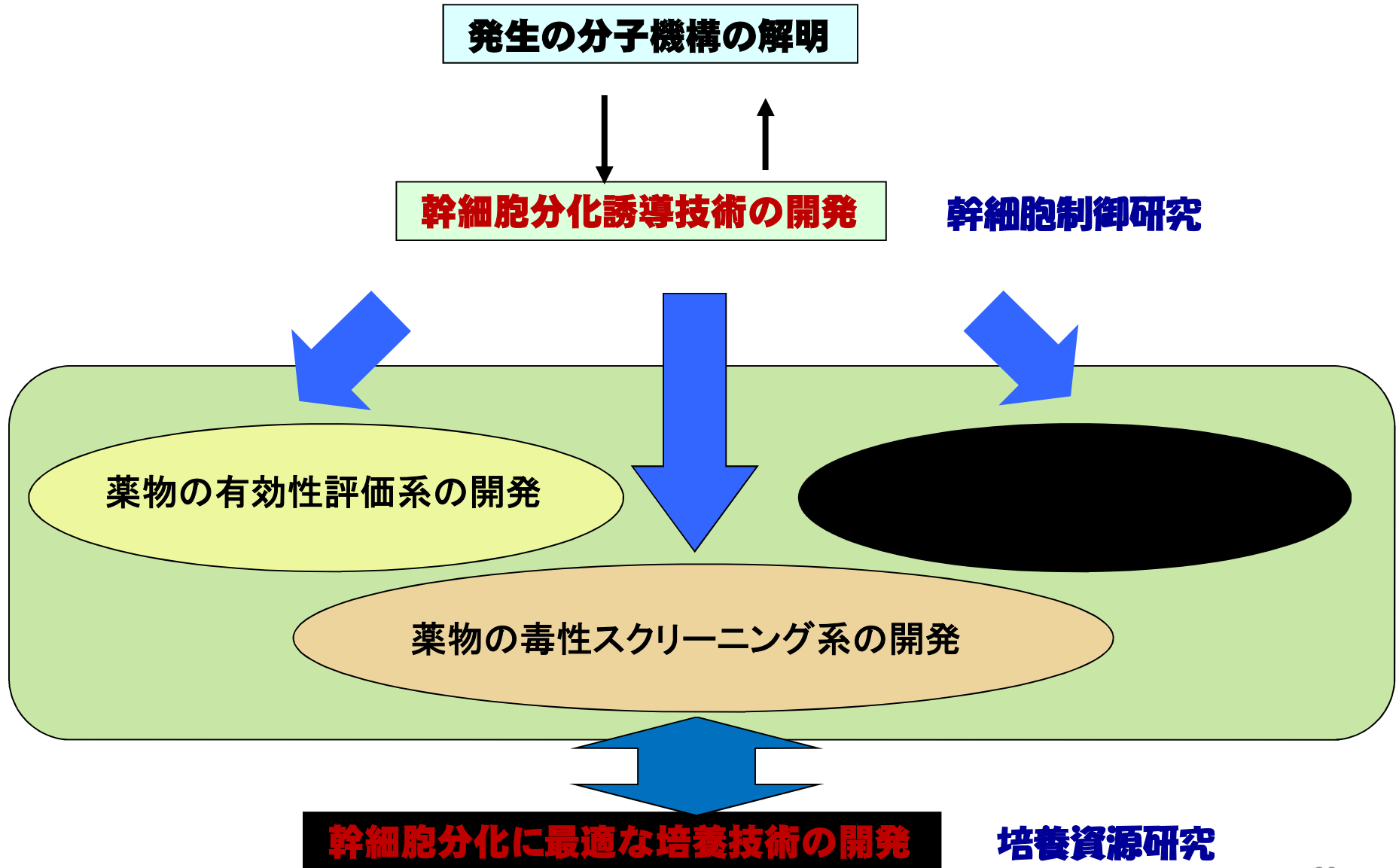


新型インフルエンザワクチン治験から得られた 血清中マイクロRNA(miRNA)の網羅的発現解析

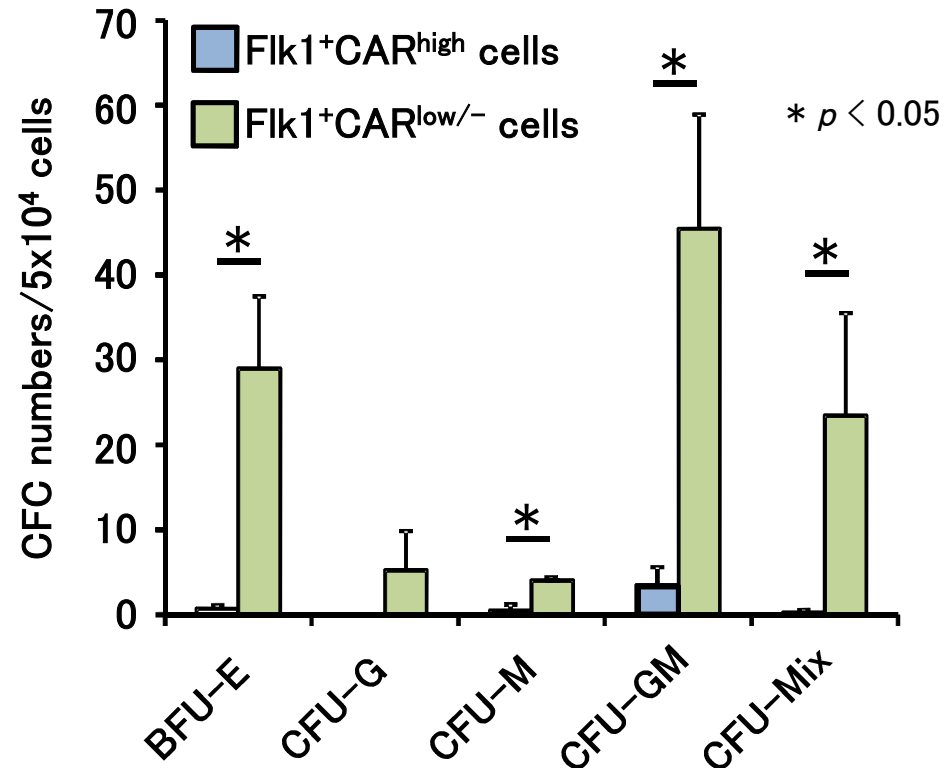
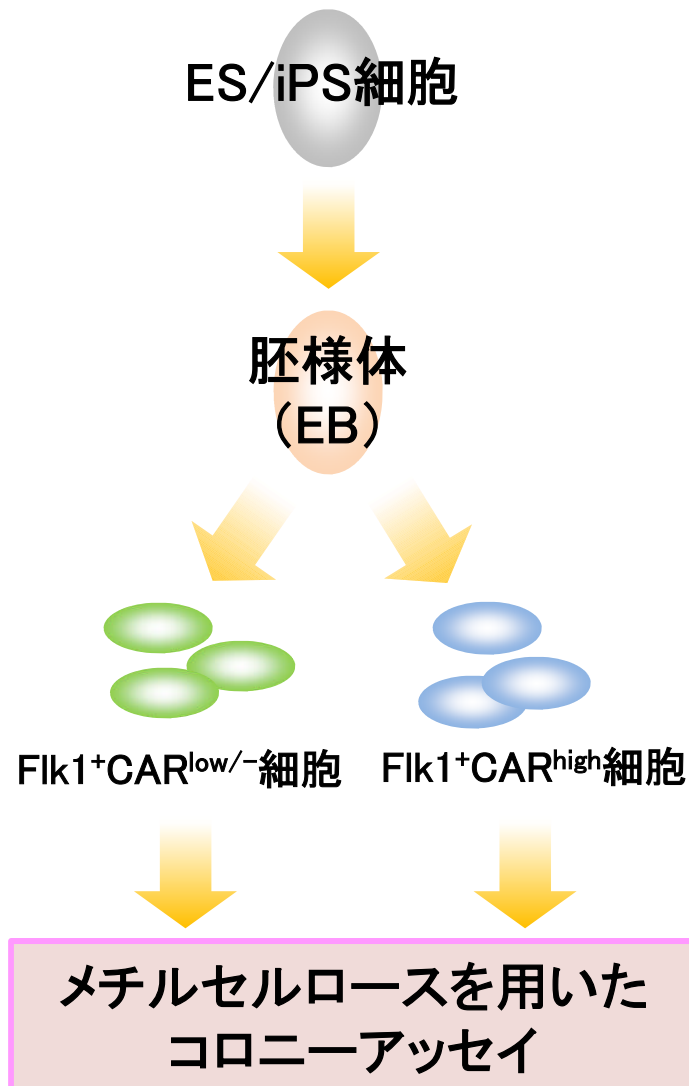


ワクチンの有効性や安全性の予測に寄与するmiRNAを同定した

幹細胞の効率的分化と培養環境の整備

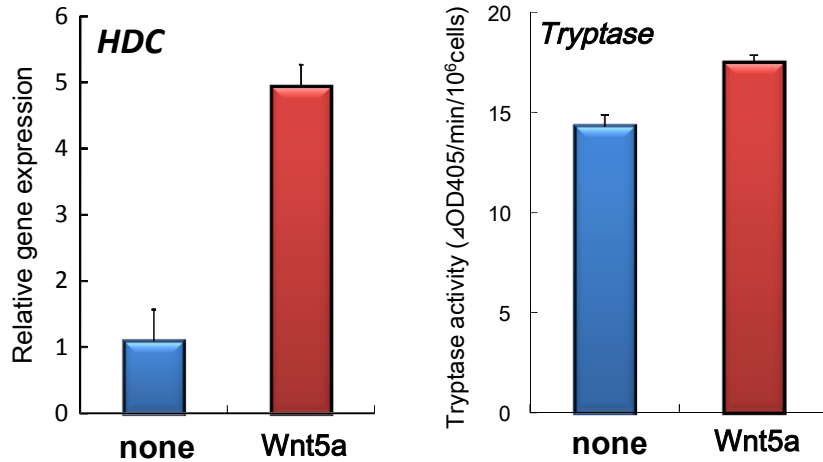
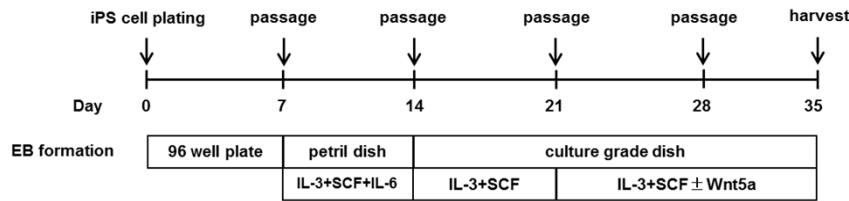


CAR の発現を指標とした iPS 細胞由来 中胚葉における血液前駆細胞の分離



iPS 細胞から分化誘導した中胚葉 (Fik1 陽性細胞) のうち、血液前駆細胞は CAR 陰性画分に濃縮されることが明らかとなった

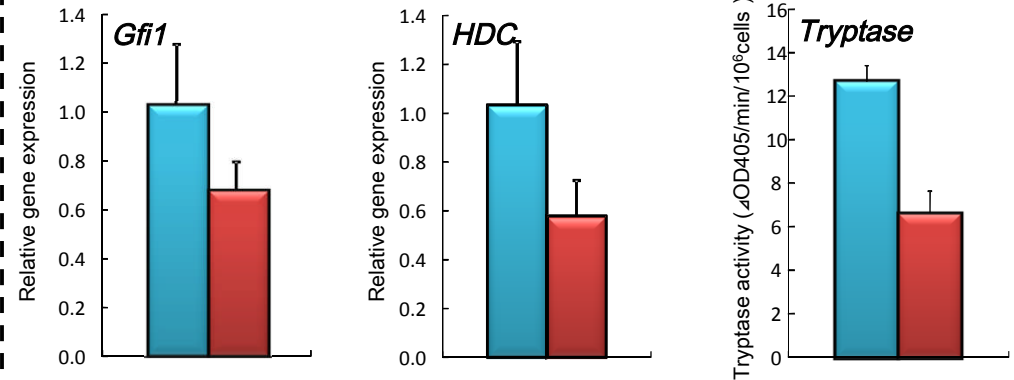
新規血液細胞分化誘導法の開発



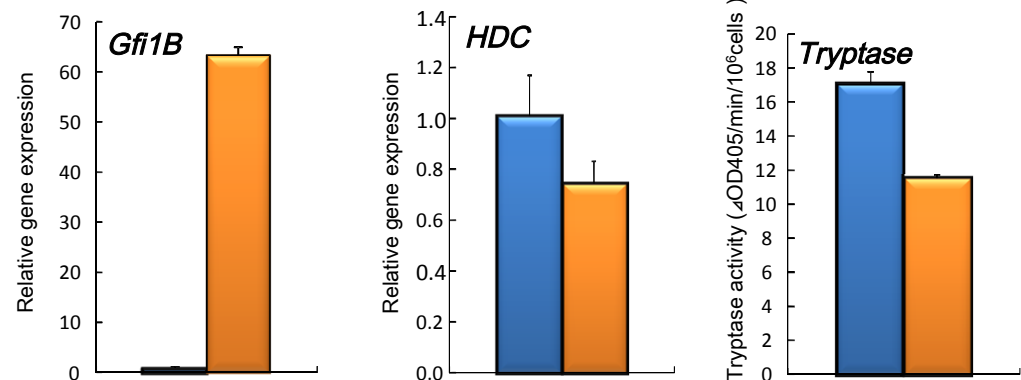
Wnt5a を iPS 細胞由来マスト細胞に作用させることにより、マスト細胞の成熟化が促進することを見出した

アレルギー薬等の薬効評価系の構築

■ マスト細胞の成熟化過程で Gfi1 をノックダウンした場合



■ マスト細胞の成熟化過程で Gfi1B を過剰発現させた場合



マスト細胞の成熟化に関与する転写因子 (Gfi1 及び Gfi1B) を見出した

遺伝子導入制御法を利用した効率の良いマスト細胞誘導法の確立

「ヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓細胞」の製品化

平成24年の第10回産学官連携功労者表彰
厚生労働大臣賞を受賞

事例の概要

新薬開発における新規肝臓毒性評価系の構築に向け、

- ①改良型アデノウイルスベクターを用いた新規遺伝子導入技術
- ②肝分化に必須な遺伝子を分化過程の適切な時期に順次遺伝子導入することによる、ヒトiPS細胞から肝臓細胞への高効率分化誘導技術を独自に開発することにより、

世界初の「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功した。

なお、本研究はスーパー特区として採択された研究課題「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築」の主要な研究である。

主要な査読付論文：

- Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. *J. Hepatol.*, 57, 628-636 (2012)
- Efficient generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells by HNF4 α transduction. *Mol. Ther.*, 20, 127-137 (2012)



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）

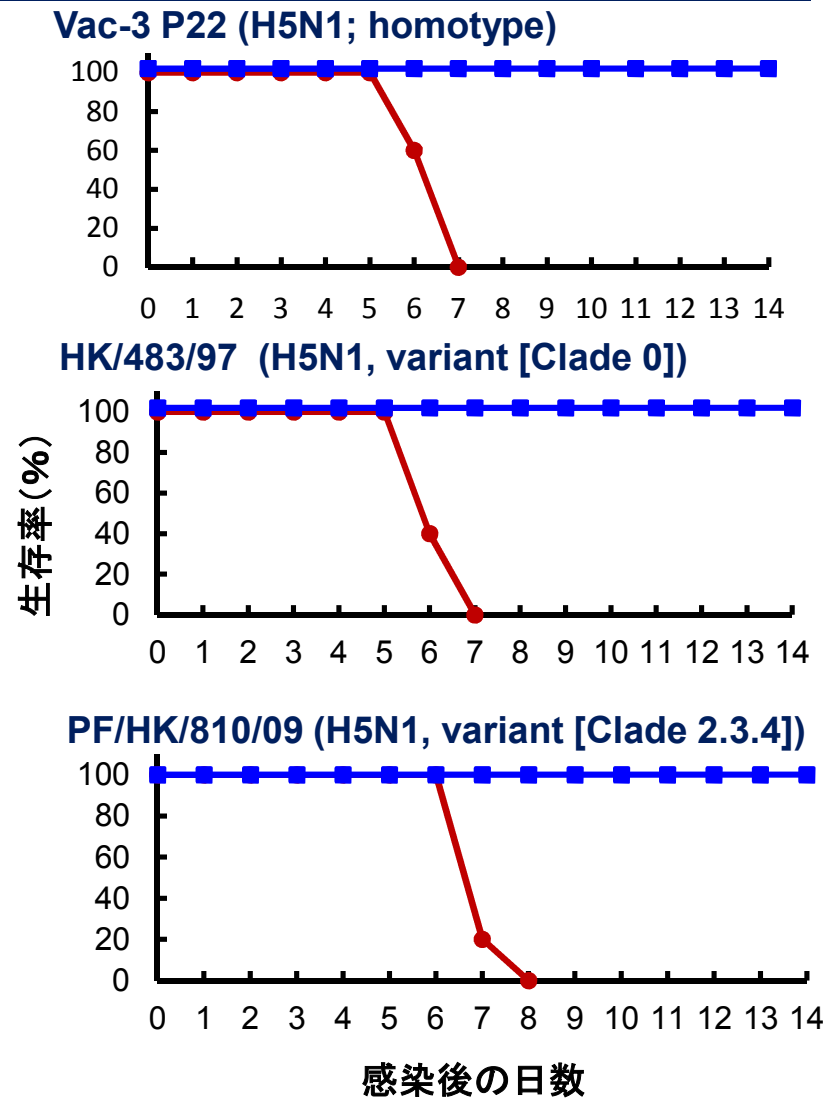
北大の喜田宏博士らが整備した144種類のインフルエンザAウイルスライブラリーを用いてワクチン用種ウイルスを作成、保存する

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

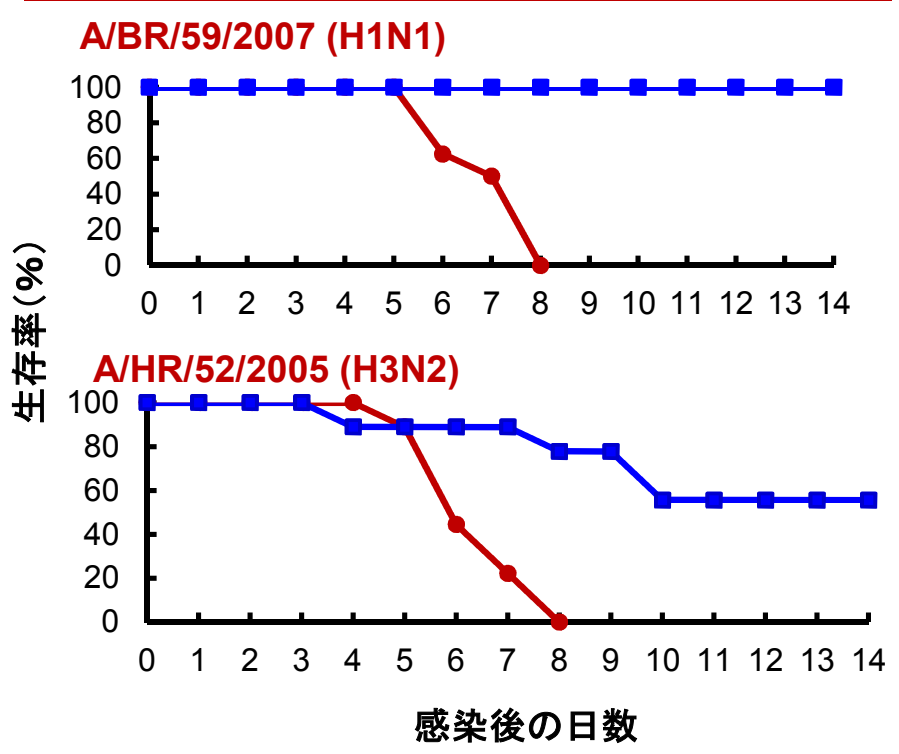
ワクチンの経鼻接種法を用いて交叉防御効果によりウイルスの感染を確実に予防する

不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

1. 同じ亜型株に対する交叉防御効果



2. 異なる亜型株に対する交叉防御効果



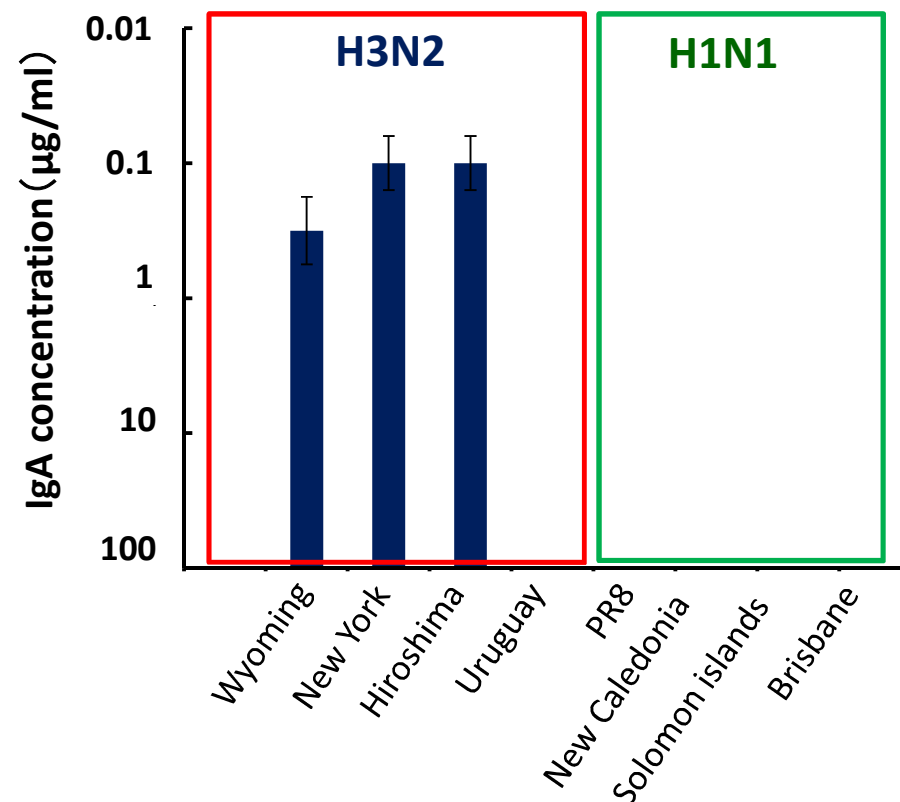
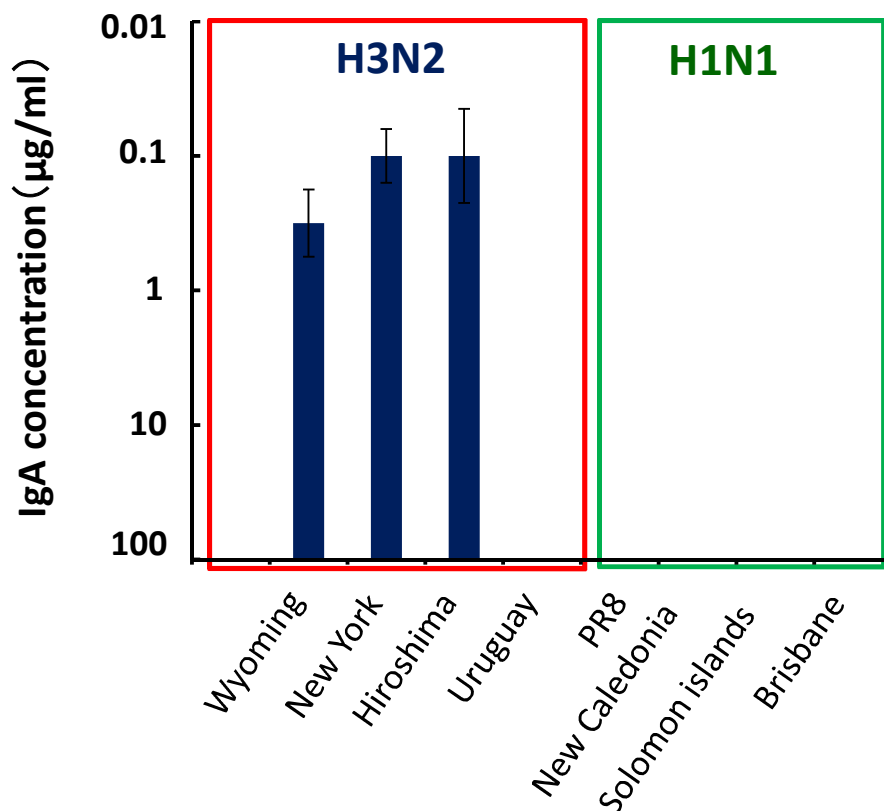
Haredy AM et al, In submission

ワクチンの経鼻接種により、異なる亜型株に対する交叉防御効果を誘導した 45

抗インフルエンザIgAモノクローナル抗体の 交叉中和活性

Hemagglutinin inhibition (HI)

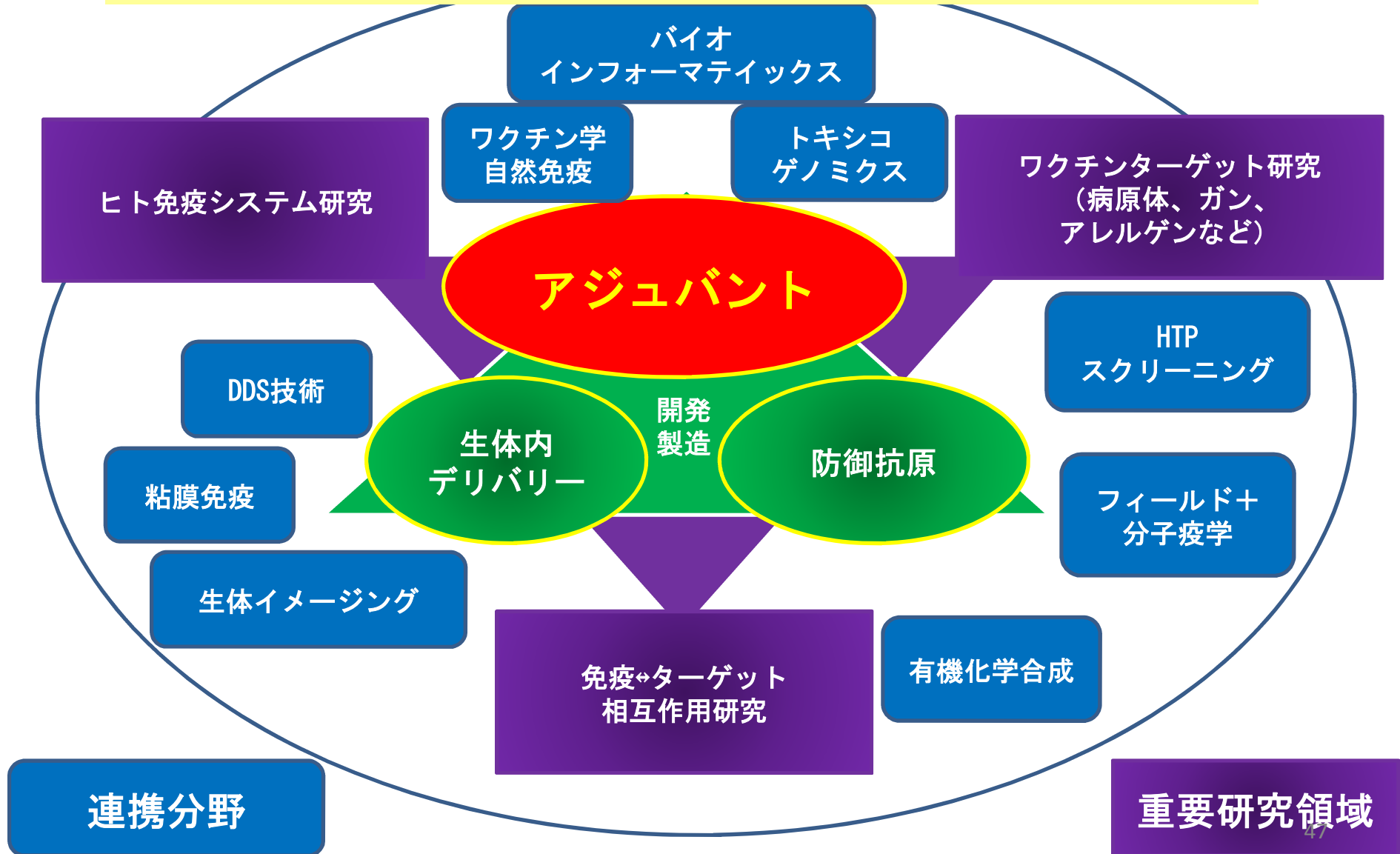
中和抗体価測定



亜型内(H3N2)の異なる一部のウイルス株において交叉反応が認められたが、Uruguayでは交叉反応が認められなかった

アジュバント開発プロジェクト

ワクチン開発研究の要となるアジュバントの創薬を推進します



アジュバント開発プロジェクト 平成24年度

成果1 ; 新規核酸アジュバント (ヒト型TLR9リガンドCpGODN「K3」)の臨床開発研究がAcademic research organization (ARO)を活用した**医師主導型治験第1相を開始**するに至った。

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。PMDA治験前相談を平成24年3月29日に終え、12月大阪大学医学部附属病院のIRB、1月にPMDAに治験届、2月より治験(スクリーニング)を開始した。平成25年度中に医師主導型治験終了予定。

本治験は

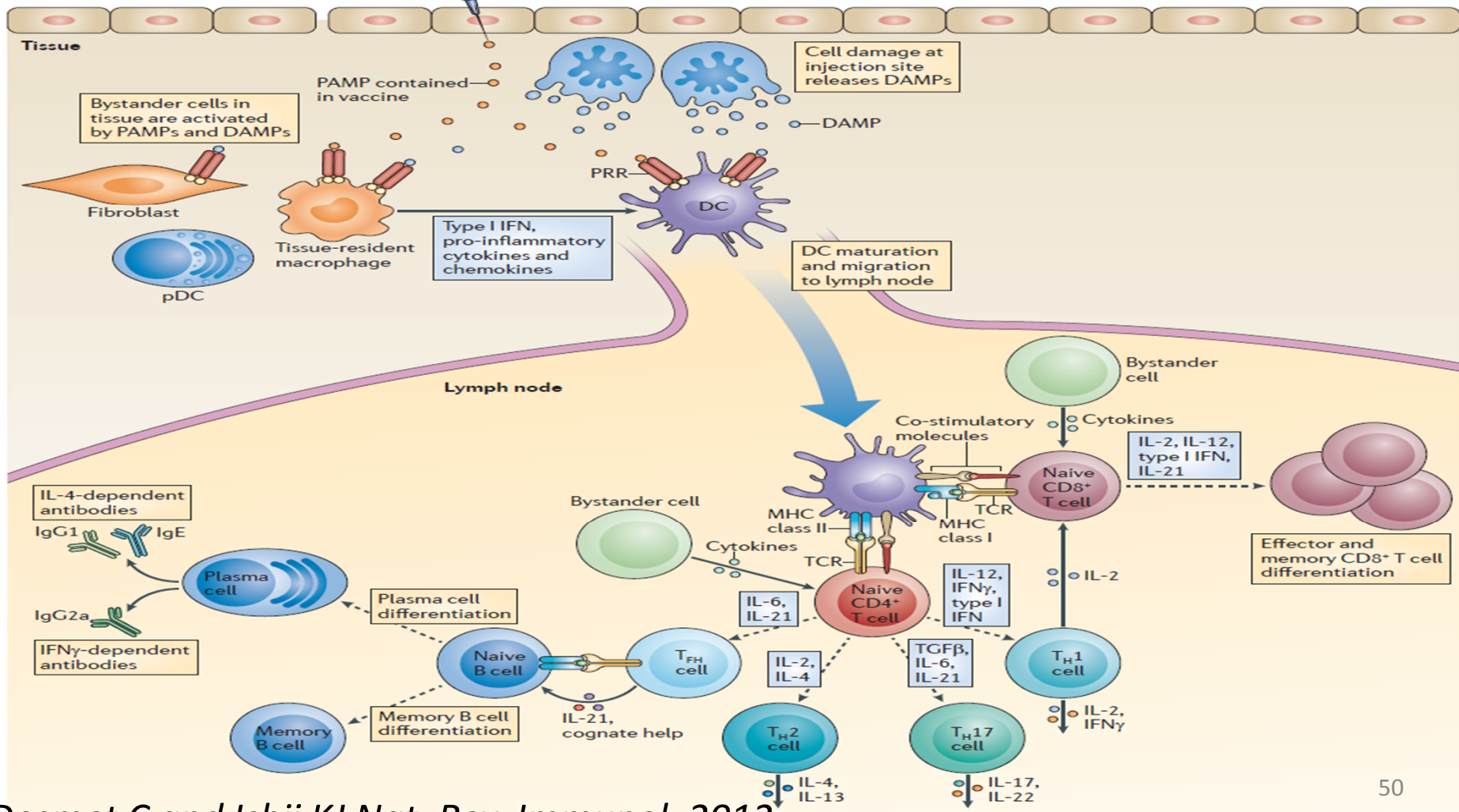
- 1) 核酸合成ベンチャー企業のジーンデザインによる日本初のGMP核酸アジュバントを使用した。
- 2) 日本初の国産核酸アジュバントの臨床試験、First-in-human trialである。
- 3) 大阪大学初の健常人に対する医師主導型治験である。

*** 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CpGODN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)。

成果2; 次世代アジュバントの開発(新規シーズ)

- 第2世代(抗原提示細胞をターゲットとするDDS機能を付加した)TLRリガンドアジュバント
 - インフル、ガンワクチン等での高い効果確認済み
 - GMPロットによる前臨床(CMC, POC)準備段階
- 新規アジュバントのIn vitro, In vivoスクリーニングによる候補分子同定(核酸約20、低分子3、粒子(高分子)3)
 - 既に厚生労働省認可済み添加剤 ベータシクロデキストリンの高いアジュバント効果(インフルワクチン)と安全性確認(IgEが出ない)
 - 上市寸前の低分子薬(DMXAA)のアジュバント効果、メカニズム解明
- 導入のものも含めたアジュバント候補のうち、アジュバント機能解析済み(3)、新規メカニズム解明(2)、サル、フェレットによるPOC(2)
 - 一部すでに動物ワクチン用のアジュバントとして企業導出
 - 企業との共同研究中(5件)、開始予定(3件)

成果3：過去数年各種ワクチンアジュバントの作用機序を解明した結果 (Nature, Science Trans Med, Nat Med, Immunity, Cell Host Microbe 等)、その知見や知識を応用したイノベーションが可能であることを総説などで提唱し世界に発信することが出来た。
 (Nat Rev Immunol. 2012 (IF=33) 他3報)



アジュバントデータベースプロジェクトを開始 (厚生労働省科研費指定研究 H24-29)

成果

次世代の免疫医薬として期待されるアジュバントの開発研究(有効性)及び審査行政(安全性)に寄与するバイオマーカー探索可能なデータベースを構築する。このプロジェクトは医薬基盤研究所5つのプロジェクト(アジュバント開発P、トキシコゲノミクスP、バイオインフォーマティクスP、ワクチンマテリアルP、霊長類センター)が主となる

アジュバント有効性マーカーの必要性

- ワクチン医療による予防医学の普及は医療費削減につながり、アジュバントはコスト削減に寄与
- そのため感染症、ガン、アレルギーワクチンへのアジュバントの開発研究は世界的な競争に
- しかし、他の創薬(低分子医薬、抗体医薬)に比べ、アジュバントの有効性指標は未開拓分野

アジュバント安全性マーカーの必要性

- 外資のアジュバント付与新型インフルワクチンの導入などによるアジュバントの安全性への社会的関心の高まり
- 日本の産学官連携や支援、そして審査行政の立ち遅れ
- アジュバントの安全性に関する有効な指標の不足

日本発の次世代アジュバント創薬

アジュバント開発企業との有効性指標、免疫制御バイオマーカーの検索

アジュバント開発研究 産学官コンソーシアム

認可済み、臨床試験中、開発中のアジュバントによるヒト細胞、マウス個体の生物反応を総合的に解析したデータベースを構築

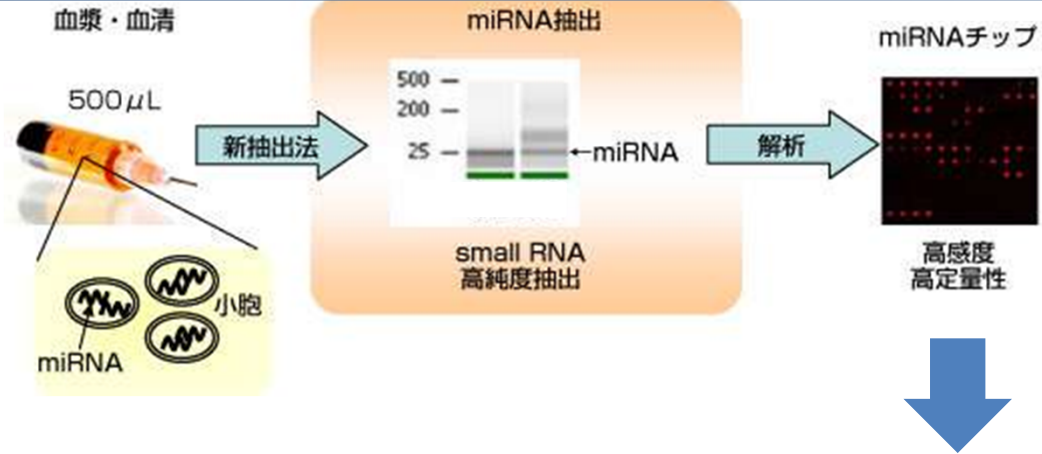
検定、審査機関との評価法バリデーション

アジュバント安全性評価法の確立

日本ならではの高品質で安全なアジュバントの創製へ

アジュバントデータベースプロジェクト指定研究 H24年度成果; 血清バイオマーカーとしての マイクロRNA網羅的解析実験系の構築

グループ分け		抗体上昇 (HI>=16)	
		あり	なし
発熱 38°C~	あり	G1	G2
	なし	G3	G4



発熱因子となるバイオマーカー

——> 副作用の新たな評価法

免疫原性のバイオマーカー

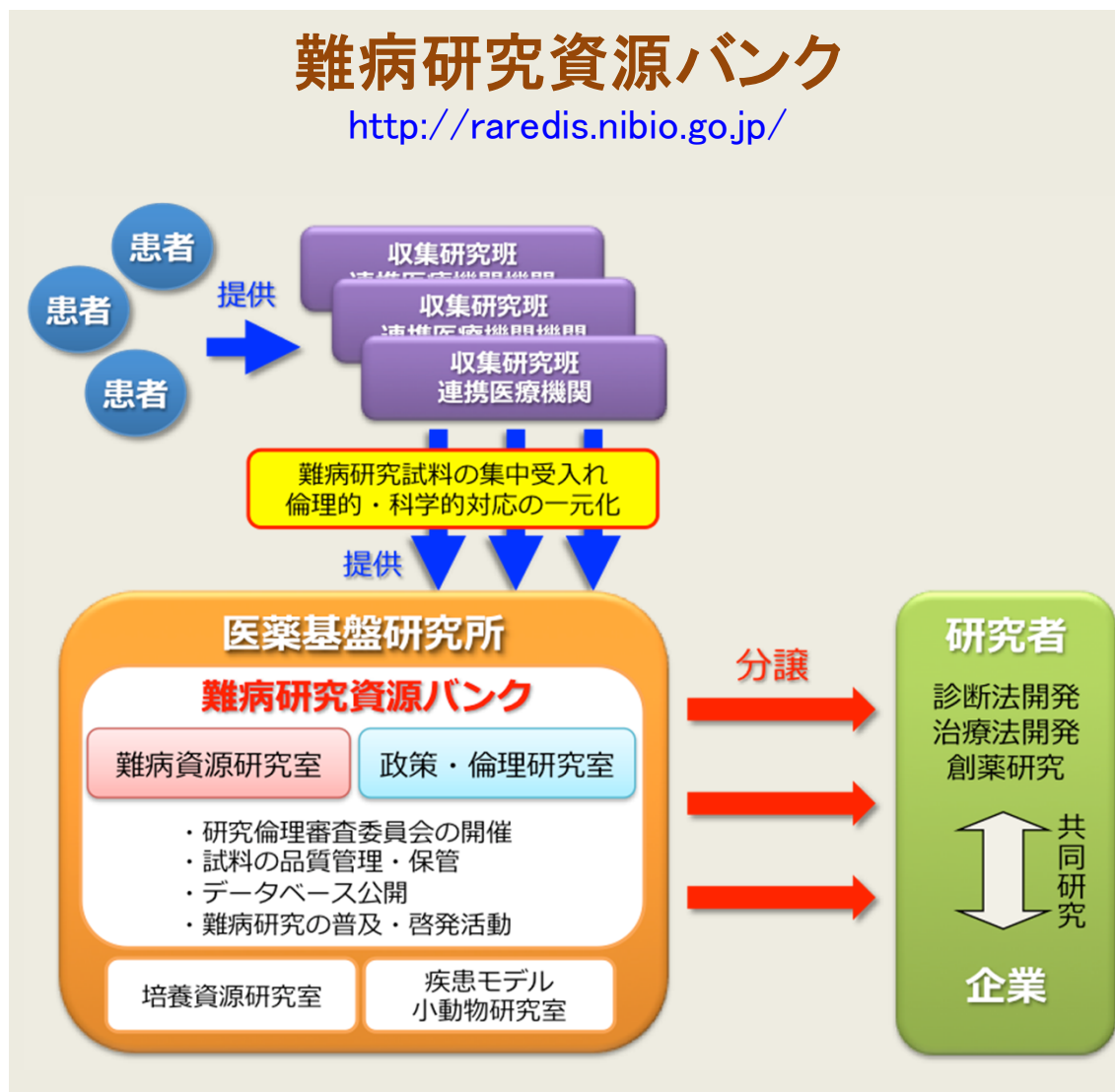
——> 有効性の新たな指標

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

難病資源研究室、政策・倫理研究室 平成24年度成果報告



ヒューマンサイエンス(HS)
研究資源バンクの移管受入れ
<http://bioresource.nibio.go.jp/>

生物資源等の所内データベース
統合化推進
<http://alldbs.nibio.go.jp/>

- ❖ 創薬のための産官学連携事業
- ❖ 国内バイオバンク連携研究会
主催

生物資源活用のための研究
(ゲノム研究、政策・倫理研究)

難病研究資源バンク 平成24年度実績 ()はH23年度

対応中の収集研究者	20 (18)
倫理審査件数	26 (17)
倫理審査承認件数	20 (12)
収集疾患数	11 (13)
収集症例数	151 (393)
収集試料数(ゲノムDNA、血漿など)	266 (713)

試料数 ()はH23年度

疾患名	ゲノムDNA	血漿	細胞
HTLV-1関連脊髄症	0 (95)	115 (247)	~120 (169)
網膜および角膜変性疾患(8疾患)	34 (0)	-	-
Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome	-	-	<5 (0)
ルビンシュタイン・テイビ症候群/もやもや病	-	-	<5 (0)
計	34 (95)	115 (247)	117 (169)

ヒューマンサイエンス(HS)研究資源バンクから、JCRB生物資源バンクへ移管(平成25年4月1日完了)。

当研究室ではヒト組織、日本人由来B細胞株・DNA、遺伝子クローンのバンクを担当。



JCRB生物資源バンク
<http://bioresource.nibio.go.jp/>



難病研究資源バンク <http://raredis.nibio.go.jp/>
 (試料データベース公開、メルマガ発行など)

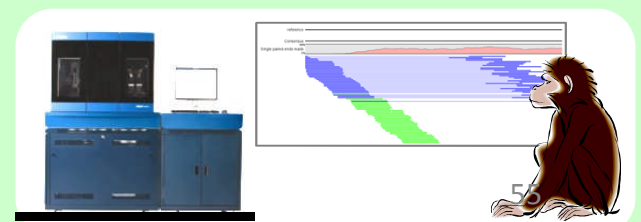


シンポジウム開催を契機に、難病資源の利用に関する官・学と製薬企業との連絡会を立ち上げ

<2研究室連携>

生物資源活用のための研究

- ❖ カニクイザル MHC class I の発現解析
- ❖ マレーシア産カニクイザルゲノムの全ゲノムを解読 (Genome Biology 2012)



政策・倫理研究室

所内の研究倫理審査委員会事務局の統合①

研究倫理審査委員会開催件数	12
倫理審査件数	85
新規案件数	29
委員長訪問回数	12
承認数	78

(全委員会の総数)

生物資源等の所内データベース統合化推進⑤



データベース	Open TG-GATEs	MBRDB
アクセス件数	123,732	32,799



米国立がん研究所
「生物資源保管施設の実務要領2011」
(③)

平成24年度成果

- ① 医薬基盤研究所の倫理審査事務局として85件(新規29件)を担当
- ② 国立国際医療研究センターのローカルバイオバンクを11月に立ち上げ
- ③ 米国立がん研究所「生物資源保管施設の実務要領2011」を翻訳・公開
- ④ 6NCを中心とした厚生労働省実験動物施設連絡会及びNBRPとの連携を深め、実験動物データベースの充実について協議
- ⑤ 基盤研の生物資源等のデータベース統合を推進(MBRDB等に加えて2つDBを追加、Open TG-GATEsと病理画像DBを連携)
- ⑥ 国内バイオバンク連携研究会「ヒト生物資源研究会」の立ち上げ<2研究室連携>
- ⑦ 日本知財学会バイオサイエンス部会との連携のために報告書を作成
 - ◎ 「米国における医学研究推進に関する調査」
 - ムーアとカタロナの訴訟事件を中心としたヒト由来試料の所有権等についての調査
 - ◎ ヒト由来試料を使った研究におけるデータ共有と特許権に関する米国における議論の調査
 - NIHの生物資源に関する共通MTAの開発等、米国での動向調査

生物資源の提供業務に係る業績

年次目標3000アンプル

HSより分譲(細胞)

3,474アンプル

(H23:3,539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) **95件151アンプル**

370万円

(H23:23件46アンプル)

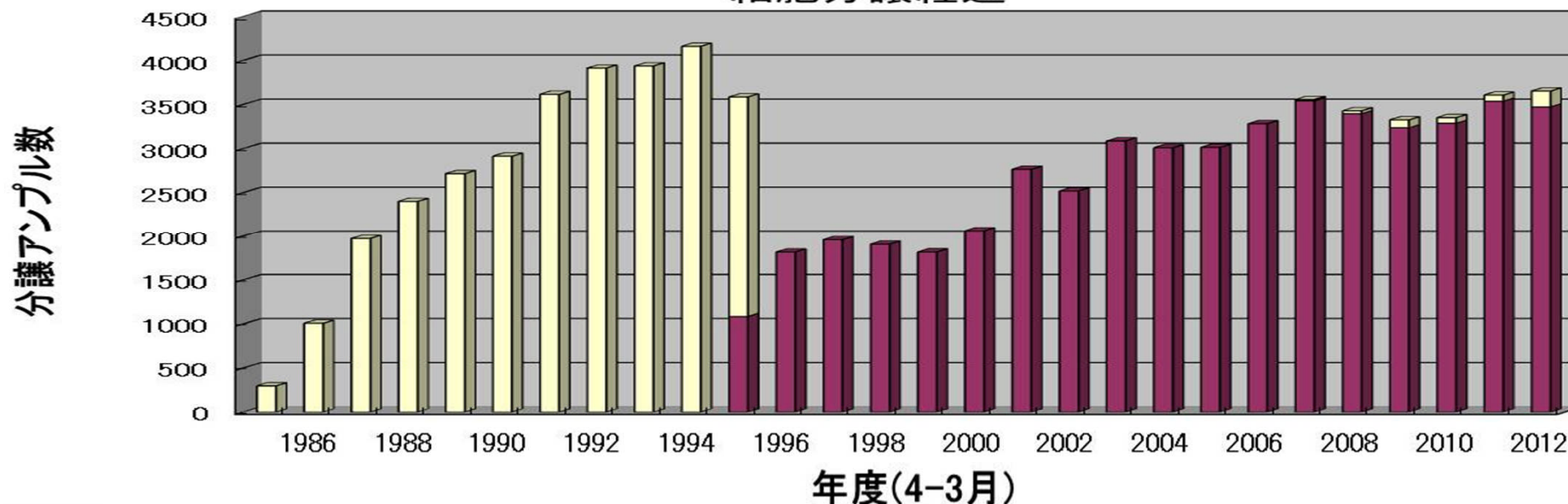
(ヒトiPS細胞) **21件28アンプル(企業:2件3アンプル)**

140万円

(H23:13件26アンプル(企業:6件8アンプル))

⇒合計 510万円 (H23:225万円)

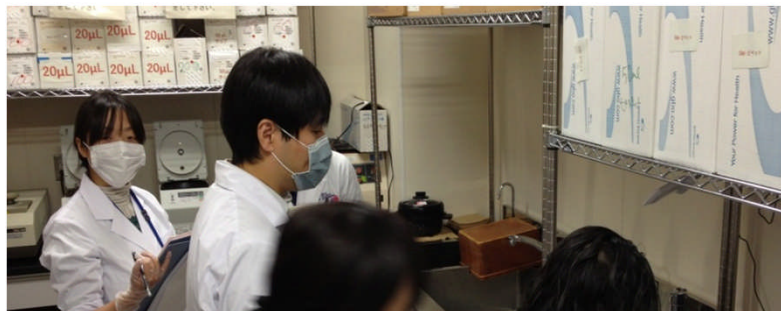
細胞分譲経過



生物資源の提供及び細胞培養士の養成

医薬基盤研究所の研究活動への貢献

- ヒトiPS細胞の分与
- ヒトiPS細胞にかかるMTAの管理
- ヒトES細胞使用研究についての管理
- ヒトES細胞使用指針についての指導



生物資源の利用に関する環境整備

iPS細胞の培養は難しい。しかし、基本ができていれば難なくできる。
＝培養の基本の普及が必要！

➤ 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 細胞培養士認定 プレスリリース
- 日本組織培養学会 細胞培養基盤技術コースII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 2回
- 学会ブース展示による資源情報の提供 1回(分子生物学会)

未分化維持機構の解明(PKCの抑制)→ヒトiPS細胞未分化維持培地開発

できるだけ不特定物質を排除し、ロット管理できる組成の明らかな安定した培養条件を目指す

これまでの研究 (~平成23年度)

ヒトES細胞用無血清培地

hESF9培地 (特願、許諾交渉中)

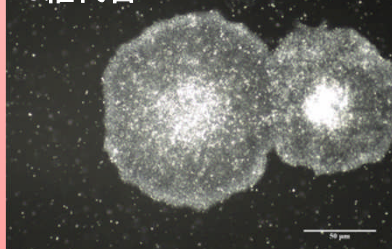
- フィーダー細胞を必要としない
- 組成が明らかな無血清培地
- 最小因子からなる

↓ 改良 Xeno-free化

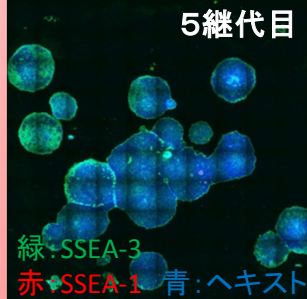
hESF-FX培地 (特願、許諾交渉中)

- フィーダー細胞を必要としない
- 組成が明らかな無血清培地
- Xeno-freeな条件
- 最小因子からなる
- 臨床応用に適している

10継代目



5継代目



ヘパリンがFGF-2の活性を増幅させることを発見

平成24年度の研究

hESF9a_{2i}培地の特徴

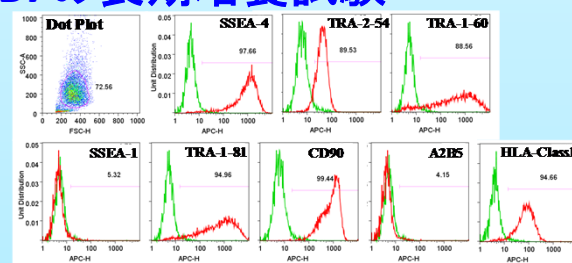
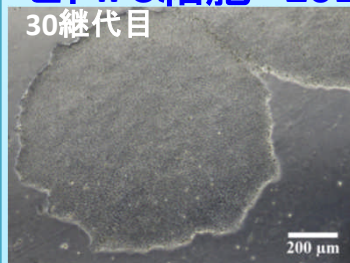
- フィーダー細胞を必要としない
 - 組成が明らかな無血清培地
 - **安定な維持が可能**
 - **シングルセル剥離での継代維持可能**
 - **誰でも簡単に維持培養できる**
 - 大量培養が可能
- * PLOS ONE (2013)
* 国際特願

ケミカルライブラリーをスクリーニングすることによりFGF-2がPKCを活性化させることを発見!

ESF基礎培地の特許は24年度に企業へ譲渡!

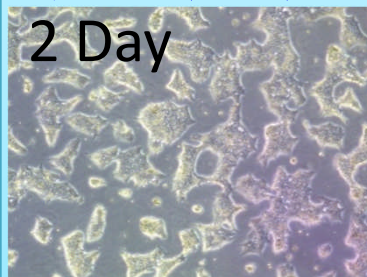
ヒトiPS細胞 201B7の長期培養試験

30継代目



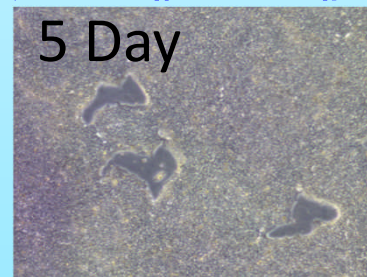
トリプシン処理(シングルセル)による継代が可能!

2 Day



3日後

5 Day



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

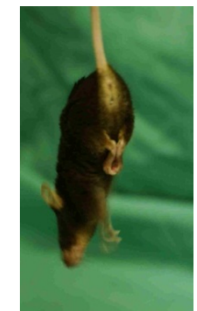
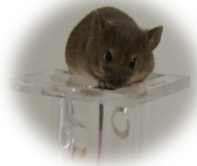
→とくに独自の**自然発症疾患モデル**をもつ

☆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

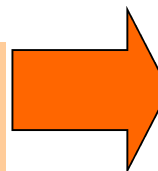
疾患モデル動物



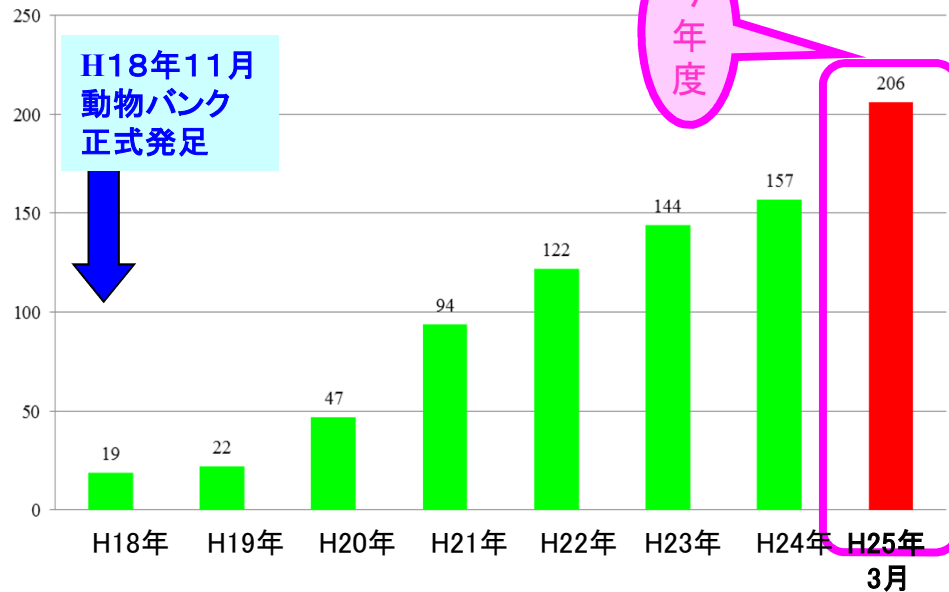
医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ



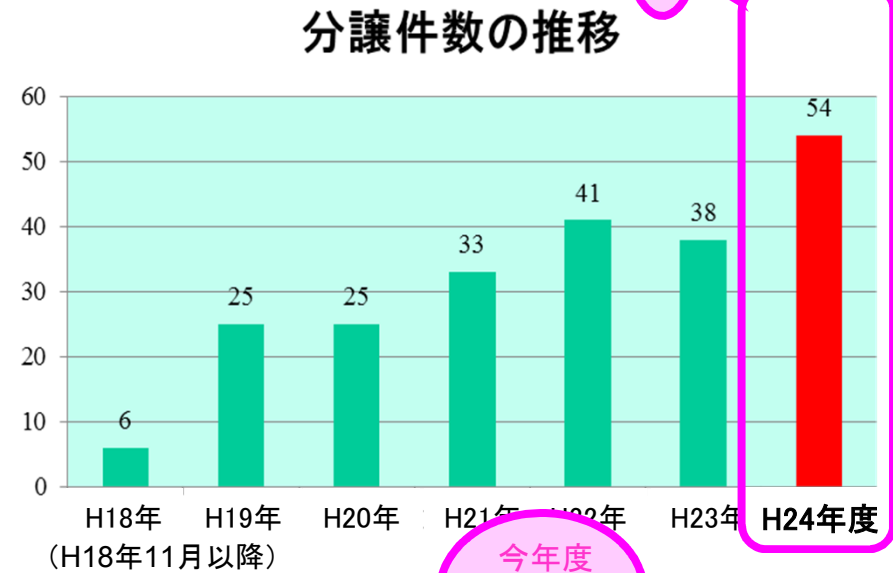
☆医薬品開発の促進
☆難病治療の促進



①分譲可能系統数



③マウス分譲



②寄託件数

寄託系統数 : 20

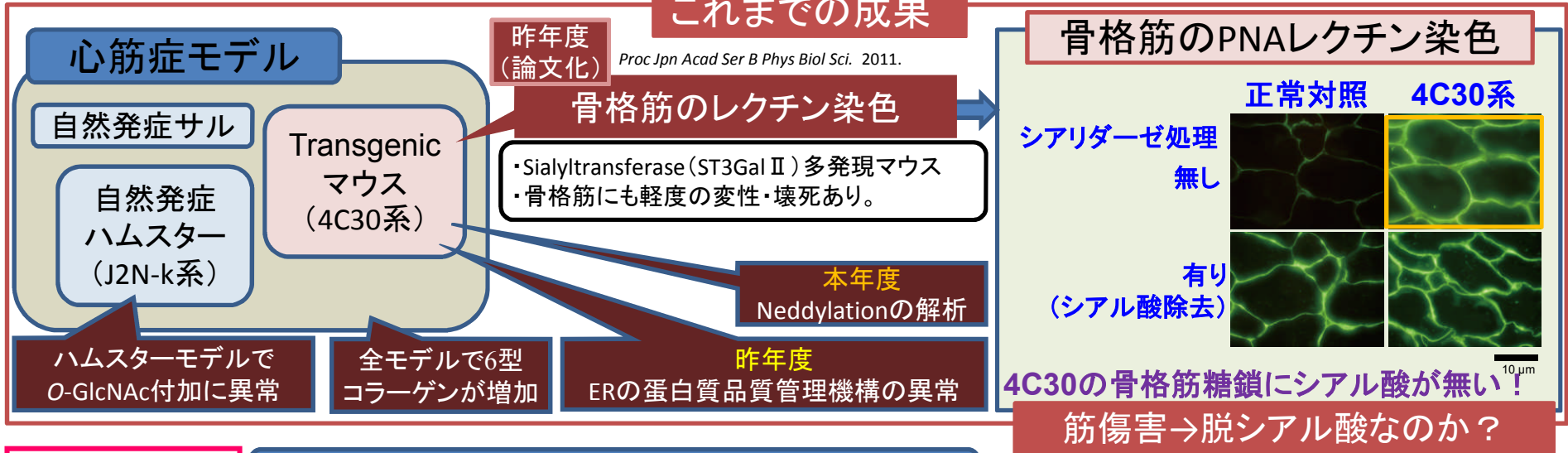
資源化系統数: 49

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	H19	H20	H21	H22	H23	H24
マウス凍結胚・精子の保護預かり (継続分含)	16	24	62	138	165	249	357
胚凍結	0	6	4	32	39	23	7
精子凍結	6	1	6	23	37	57	32
生体作出	5	4	2	21	26	25	41
体外受精・胚作出	-	-	-	-	-	11	21
保護預かりセット(胚・精子凍結)	-	-	-	-	-	10	34
合計	27	35	74	214	267	375	492

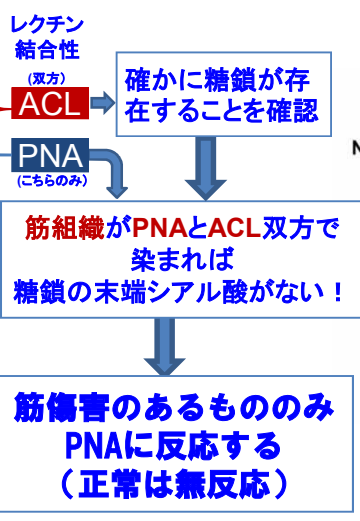
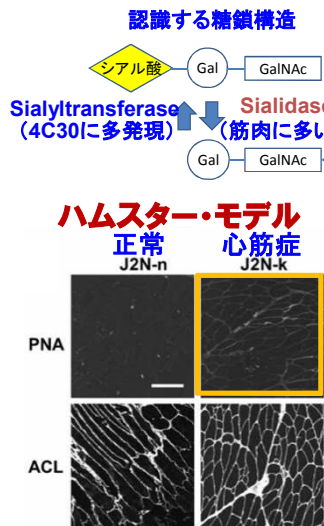
レクチン染色による筋傷害簡易検出法の開発

これまでの成果

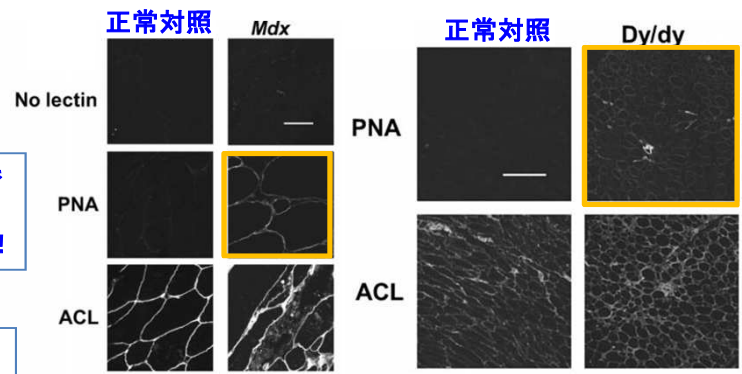


24年度成果

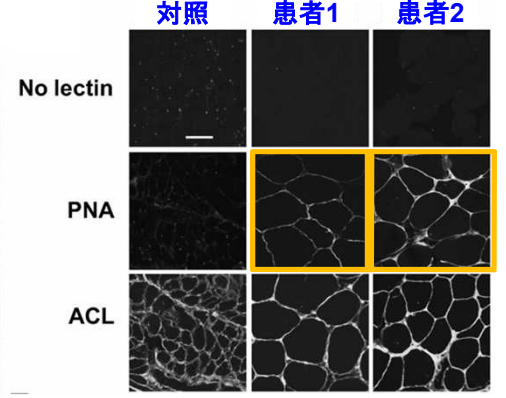
モデル動物とヒト患者の筋傷害でも同様!



筋ジストロフィーモデルマウス(2種類)



筋ジストロフィーの患者(二人)



レクチンで脱シアリ酸検出→簡便に筋傷害を検出可能!

2. 生物資源研究

(2) 薬用植物

- ・薬用植物資源研究センター

北海道研究部

筑波研究部

種子島研究部

薬用植物: 医薬品及びその原料、健康食品等として重要

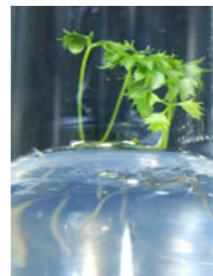
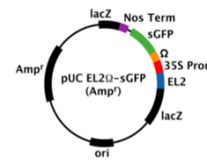
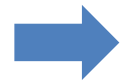
栽培技術の確立と野生薬用植物の栽培化

新品種等の育成・作出

樹木園 Arboretum



ケシ種子 硫酸処理 Plasmid DNA添加



1.5% Suc, WPGHF培地 (20°C、明所)



薬用植物資源の量的確保

ナショナルレファレンスセンターとしての役割

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

バイオテクノロジー等の応用

有効成分の解析と医薬品
リード化合物の探索



薬用植物資源の提供実績

中期計画到達目標: 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、発信する

●平成24年度種子交換業務の実績

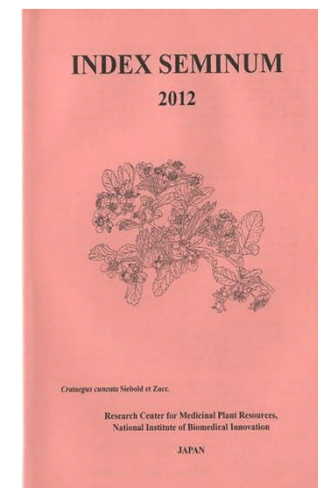
- 種子交換目録(Index Seminum 2012)を、396機関(62ヶ国)に送付
- 種子交換目録に基づく種子の請求数は1,804点、内1,587点(100機関)の種子を送付

●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56点、植物体751点、生薬1,072点、さく葉標本56点、分析用サンプル769点、化合物4点を供給した

	大学	企業	公立研究機関	その他	合計
種子	13	26	15	2	56
植物体	205	345	56	145	751
標本(さく葉, 生薬)	940	85	103	0	1128
分析サンプル・化合物	446	30	297	0	773
合計	1604	486	471	147	2,708

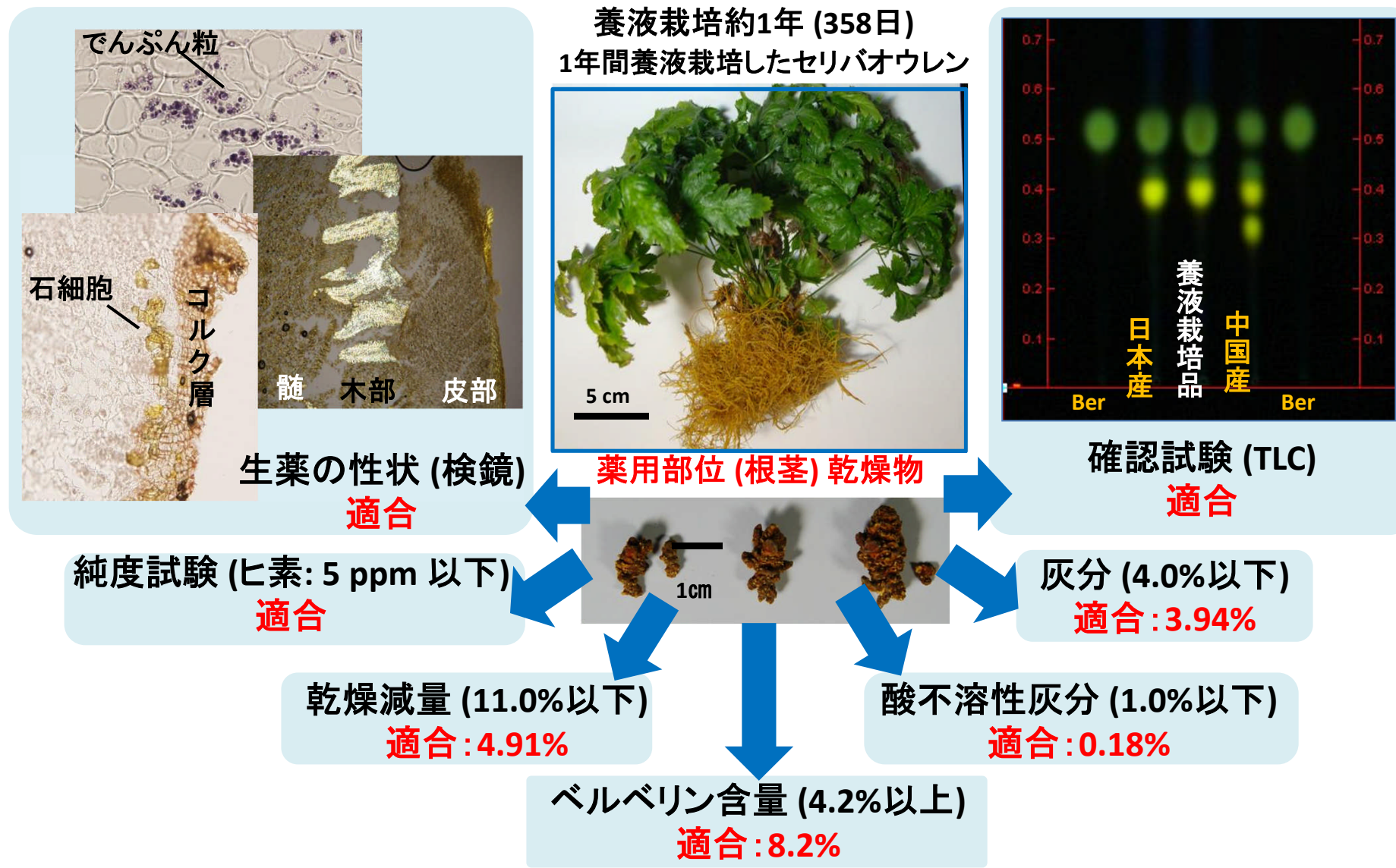
* 提供資源を用いた平成24年度の学会発表(共同研究者となっているもの): 12件



●「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11回開催: 参加者155名(16団体)
- アンケート結果: 総合評価 とても満足 + 満足: 93%

養液栽培セリバオウレンの第16改正日本薬局方各種試験結果



約1年間養液栽培したセリバオウレンの根茎乾燥物は**日本薬局方規格に適合**

ケシ種子を検体とする実用的
ケシ属植物鑑別法の検討

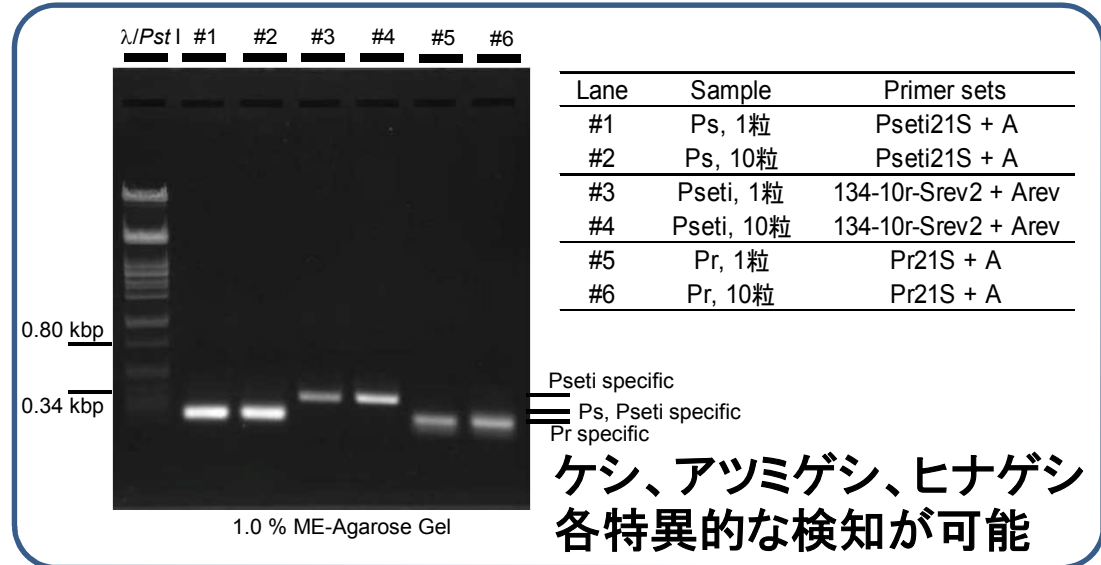
ケシ属植物種子1粒又は10粒

バイオマッシャー
(右図)で粉碎



GM quicker 2
核酸調製

ゲノムDNA



食品用ケシ種子

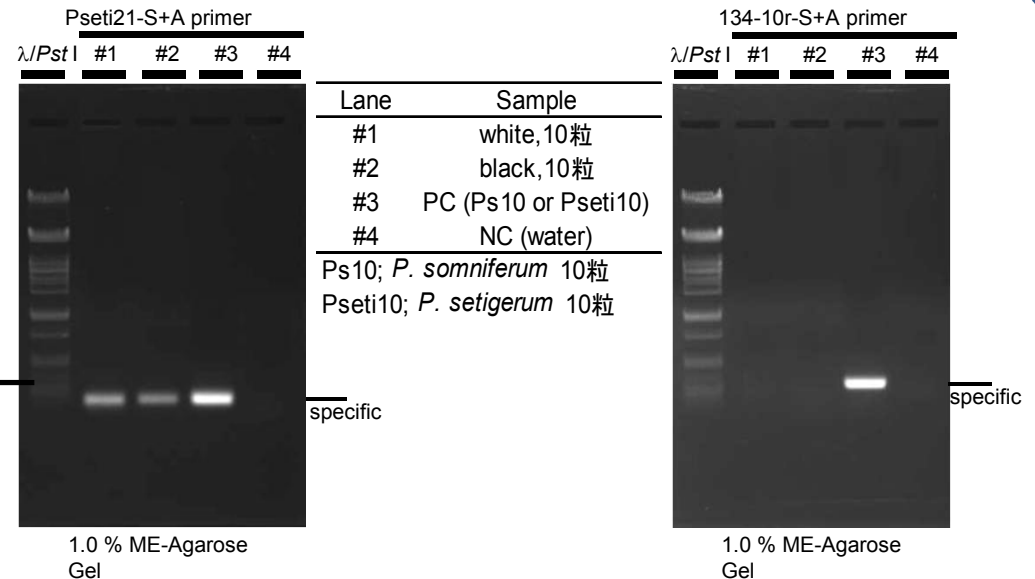
加熱(焙煎)処理のため
核酸分解の可能性
PCR鑑別は可能か?



アンパン

Poppy seeds

バイオマッシャー
GM quicker 2
核酸調製
PCR



食品用ケシ種子10粒を検体とする植物種鑑別が可能

Left: ケシ、アツミゲシプライマー, Right: アツミゲシ特異的プライマー

薬用植物資源の各種活性スクリーニングに関する研究[区分B]

中期計画到達目標: 新たな創薬シーズとして、国内外の薬用植物資源及び未利用植物資源を積極的に導入、育成保存し、新規用途の開発を行う

1) C型肝炎ウイルスに対して有効な薬用植物の探索

背景と問題点

C型肝炎ウイルス(HCV)慢性感染者

全世界で約1億3000万人
・日本約200万人
・インドネシア 700万人以上

毎年我が国では
・約2万7000人がHCVによる原発性肝がん、
約1万2000人がHCVによる肝硬変で死亡

現在臨床で用いられている治療法では、半数近い症例で完全治癒できず

新規抗HCV薬による治療法が開発が望まれる

手法計画

・インドネシア特有の植物資源
・日本の薬用植物資源・天然抽出物

・抗HCVスクリーニングと作用機序の解析

創薬資源

期待される効果

共同研究並びにインドネシア人研究者の日本への招へいを通じ、インドネシアにおける研究技術の向上や国際貢献に寄与する

2. 生物資源研究

(3) 霊長類

・霊長類医科学研究センター

当センターは日本で唯一の霊長類医科学研究センターであり、世界で最も清浄化されたカニクイザルの繁殖・育成及びそれらを用いた研究を行っている。

H24年度は、これら清浄ザルコロニーのさらなる拡大とそれらを用いた医科学研究における基盤研究を、iPS細胞の作製、アルツハイマーの病態解明、心筋梗塞への免疫療法の開発及びワクチン開発を含む感染症研究等で成果を挙げた。

霊長類医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・医学研究に貢献する。

高品質医学研究用霊長類

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
- ・妊娠サル、胎児、高齢サ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

霊長類を用いた医学研究

自然発症疾患モデル開発

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

実験誘発疾患モデル開発

- ・感染症、循環器疾患等

基盤技術開発

- ・幹細胞研究、生殖工学技術等



動物福祉への配慮



高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

高品質カニクイザルの生産：SRV/D排除によるSPF化

SPF個体の推移

19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度
199	342	401	508	537	627

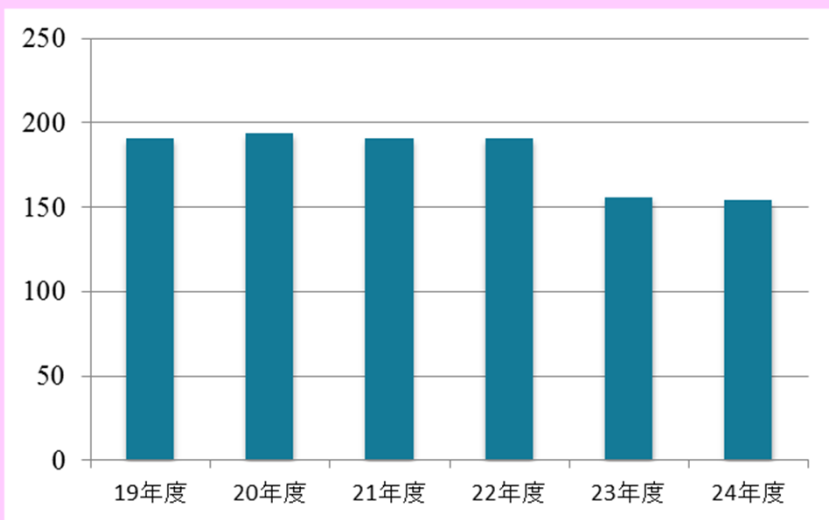
離乳時におけるSRV/D非感染個体（SPF）の抽出

総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
117	0	117

SPF個体が繁殖コロニーの約5割に達した！

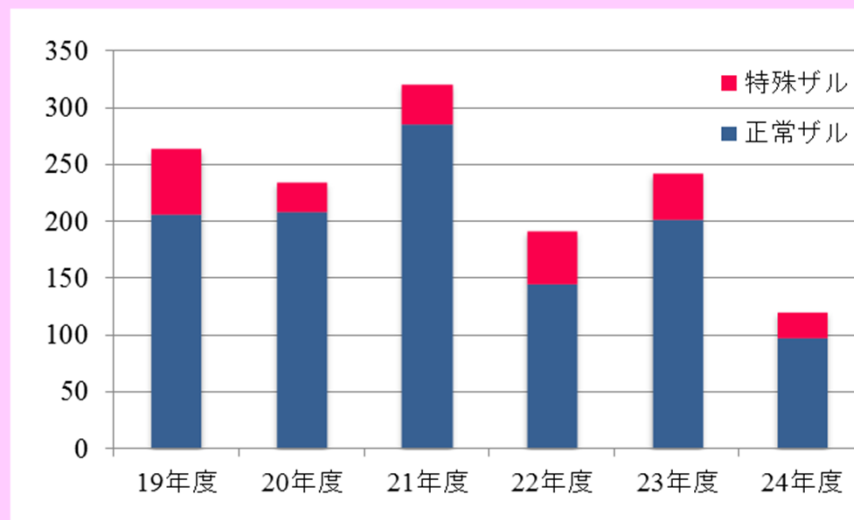
SRV/D陰性のみが確認された！

各年度別のカニクイザル生産頭数



カニクイザルの安定生産を達成！！

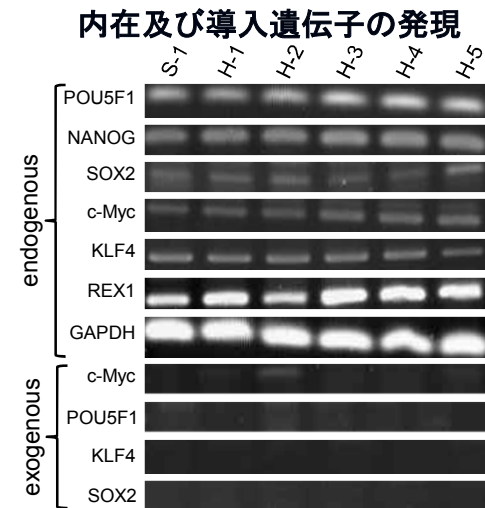
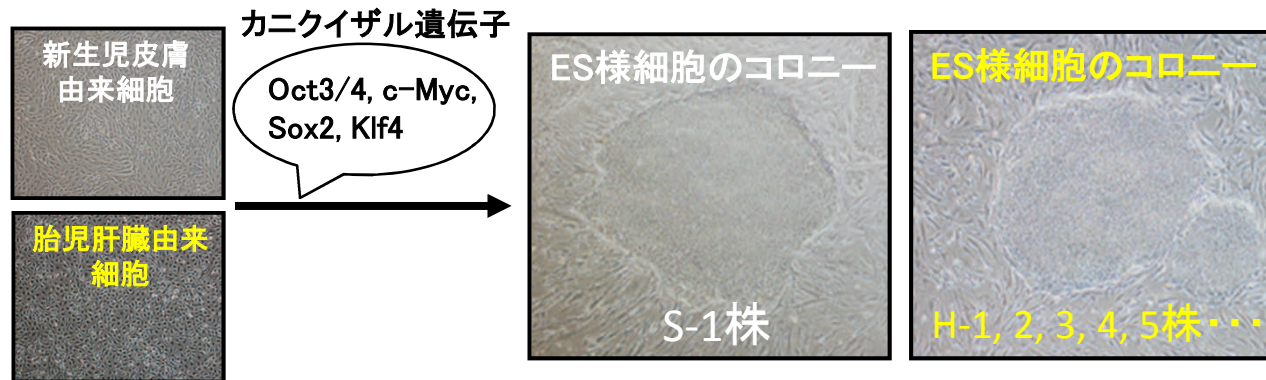
各年度別のカニクイザル供給頭数



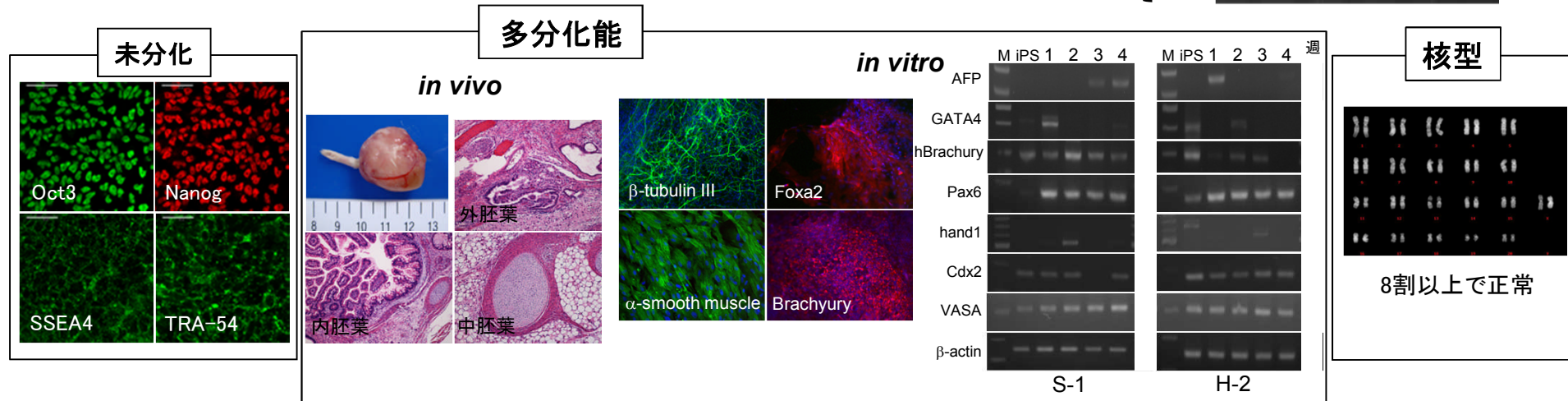
100頭規模の供給が可能！！

カニクイザル遺伝子を用いたカニクイザルiPS細胞の樹立

カニクイザルを用いた再生医療等、多様な医科学研究に重要な新規な生物資源の作製



ES様細胞の性状解析



- ・カニクイザル遺伝子のみを使用して作製されたiPS細胞は、ES細胞と同じ性状を持つ。
- ・その分化細胞をサルに移植し、導入遺伝子の再活性化が起こりえた場合でも免疫反応等の異常が誘導される可能性が低いiPS細胞の作成にカニクイザルで初めて成功した。
- ・カニクイザルは、医科学研究に適する生物資源である。

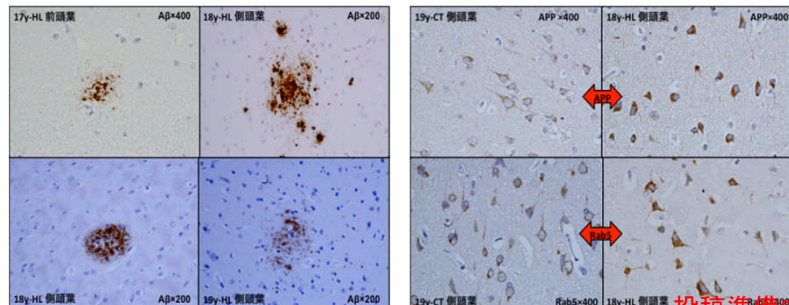
生活習慣病によるADリスク増大メカニズムの解明と、霊長類を用いたADモデル開発に向けた研究

糖尿病に代表される生活習慣病はAD発症リスクを2倍にするという疫学調査結果が報告されたが、そのメカニズムは未だ不明である。そこで、霊長類医科学研究センターにて見いだされた脂質異常症（糖尿病含む）の自然発症モデルサルを用いて検索を行った。

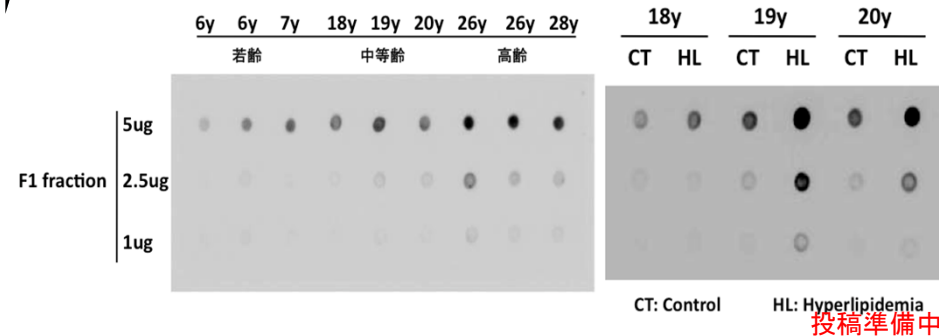


健康なカニクイザルでは老人斑形成が25歳前後に認められるのに対し、脂質異常症(HL)のカニクイザルでは、20歳以下でも形成が確認された！また、HL群の神経細胞ではAPPやRab5陽性顆粒の肥大化蓄積など、エンドサイトーシス障害の進行を示唆する所見が確認された。

Aβ重合のseed分子であるGM1-Aβ(GAβ)は加齢性に蓄積が進行するが(下左図)、HL群では同年齢の正常群(CT)に比べて、明らかにGAβが増加している(下右図)。

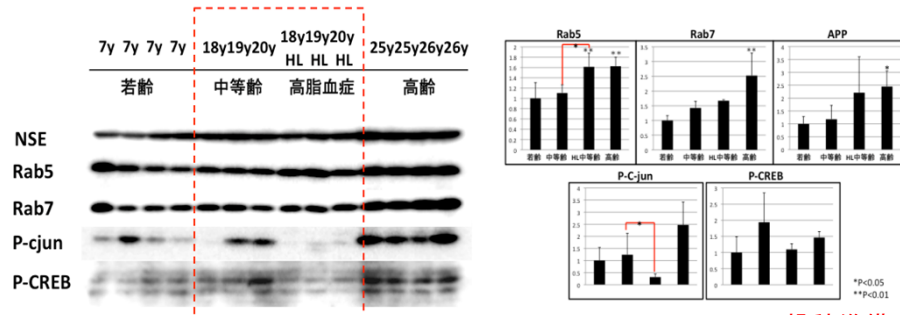


投稿準備中



投稿準備中

HL群ではインスリンシグナルの低下とともにRab5の蛋白量上昇が確認され、エンドサイトーシス障害を示唆する結果が生化学的にも確認された！



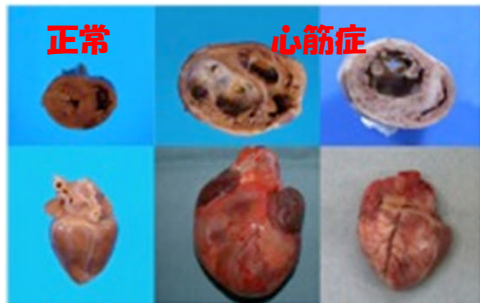
投稿準備中

脂質異常症はエンドサイトーシス障害を増悪してAD病態を増悪している可能性が示唆された！

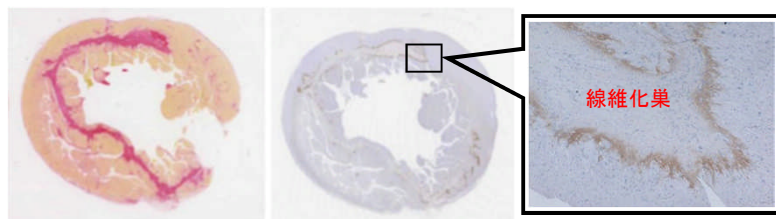
人為的に脂質異常症を誘発させることができれば、病変形成までの時間を大幅に短縮して、霊長類を用いたADモデルの開発に繋がる可能性！

サイトカイン抑制シグナル(SOCS)1による循環器疾患に対する免疫療法

カニクイザルにおける拡張型心筋症



テネイシンCの発現

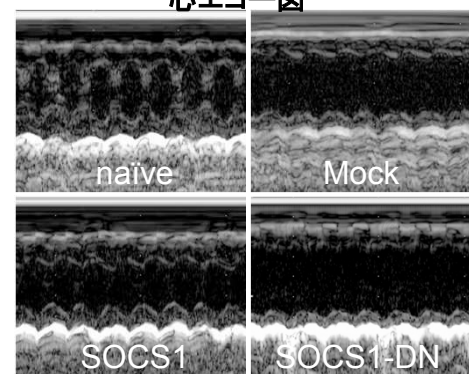
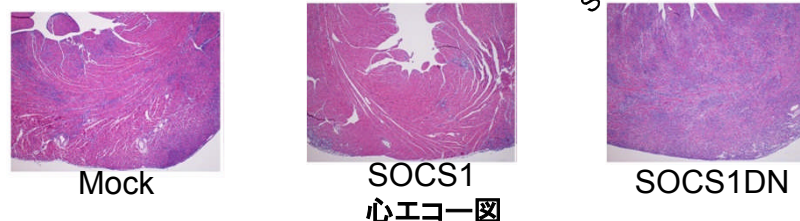
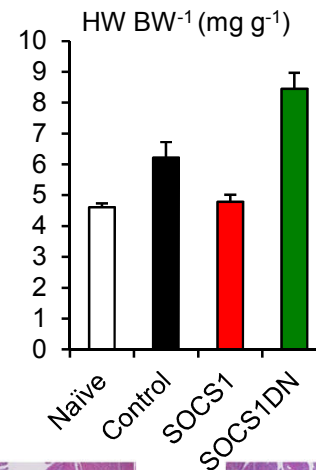
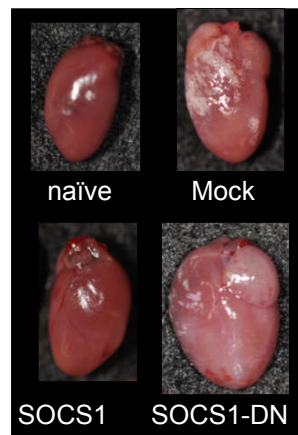


カニクイザル心筋梗塞モデルに対する抗炎症療法

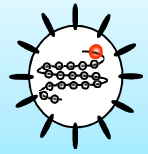


肋間開胸により冠状動脈の結紮により梗塞部位を作製した

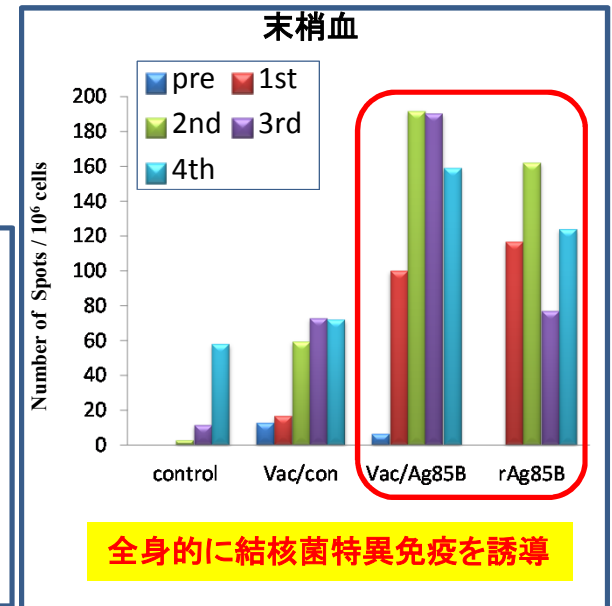
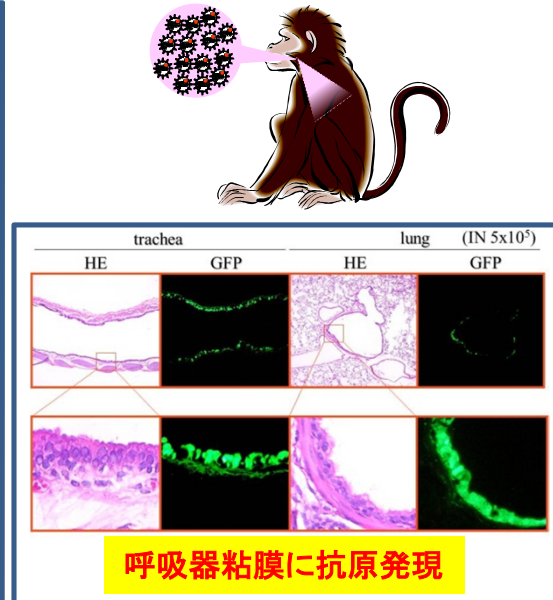
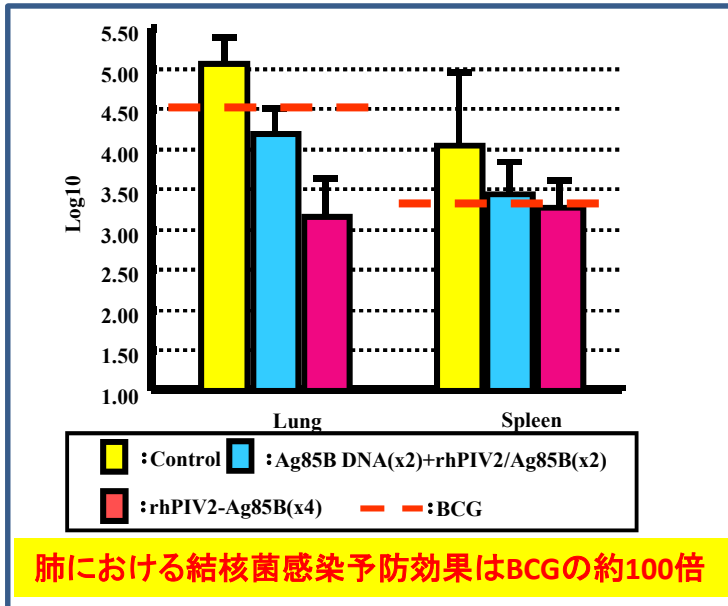
SOCS1 DNAワクチン投与による心筋炎と拡張型心筋症の予防効果



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



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



- 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
- AERASがGate Fundを用いてGMP製造プラントの建築(米国)を表明
- NGO法人Stop TB Partnership及びNGO法人RESULTSが協力を表明
- 国内で新会社設立予定(2013年7月)



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) 先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業※
- (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

※平成23年度までは、「基礎的研究事業」として実施した事業に関し、平成24年度より新たな枠組みの事業として開始

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業

事業の特徴

- 難病・希少疾患等研究開発上のリスクが高く企業の主体的な研究開発が困難な領域、激化する国際競争の中で、国策として支援する必要があると思われる革新的な技術・手法を用いる研究を支援
- 基盤研の強力な事務局機能を活用して有望な研究を積極的に発掘し、研究計画策定支援や企業との研究協力構築等含む革新的な医薬品・医療機器の研究開発を支援

強力な事務局機能を活かした研究支援

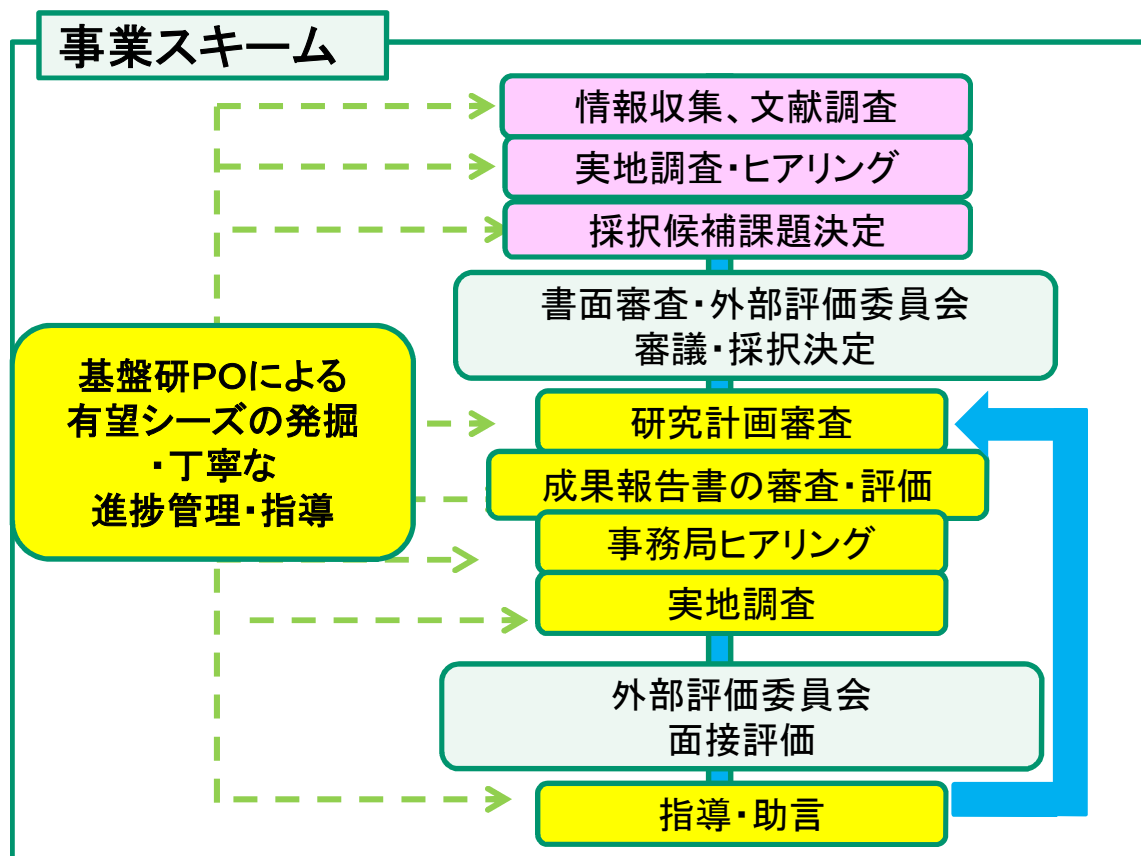
(1)研究の進捗に応じた段階的な研究支援

(2)研究1年目から実用化を目指した研究計画支援

(3)PO等による長期の丁寧な進捗管理・指導

(4)交流会開催等による企業とアカデミアの研究協力支援

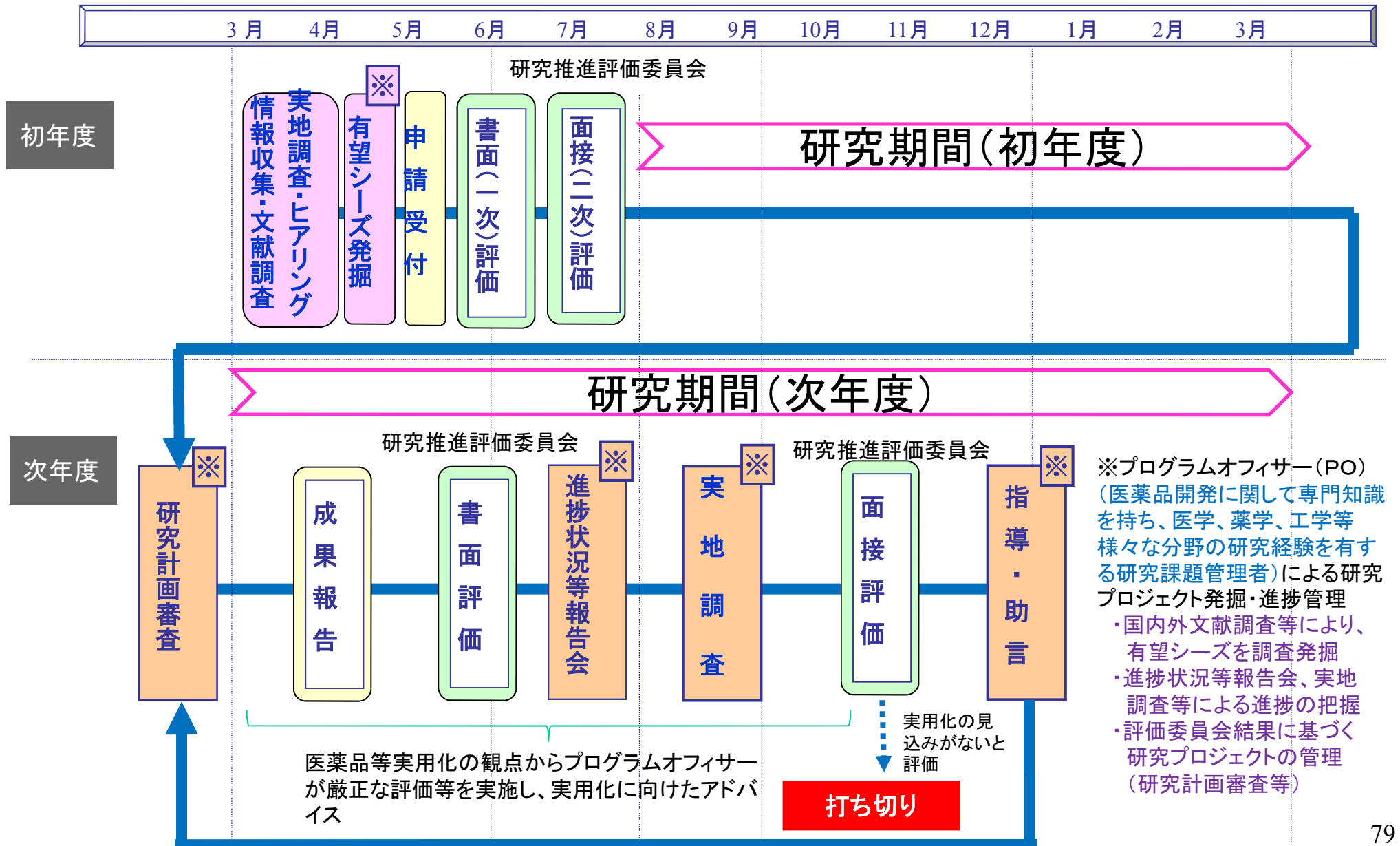
事業スキーム



委託研究プロジェクト

- 1件あたり、年間7,000万～1億円で3年間支援（研究の進捗によっては延長も可）
- 委託研究分野：難病、（難治性）がん、再生医療、その他革新的な医薬品・医療機器の研究開発、等

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業の進捗管理



平成24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
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
平成24年度採択プロジェクト	難病・希少疾病等研究開発上のリスクが高く企業の主体的な研究開発が困難な領域	5課題

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) 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
- (3) 「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
- (4) その他研究経費の執行に関する事項

3. 平成24年度実施数

- (1) 68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。
- (2) 公的研究費の不適切な経理に関する調査結果について(第1報)(平成24年3月2日付け)の調査結果によると不適切な経理処理が「有」と報告された機関が契約機関に含まれていたことから、平成24年度については、契約機関総数の44%を対象として会計実地調査を行い、不正防止の強化を図った。
(平成23年度は対象機関30%に対して実施)

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)

委託研究費の取扱い規定の改定を行い、費目間流用の際の制限の緩和、及び手続きの簡素化を行った。

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

平成24年度 → 直接経費の項目の見直しを行い、費目範囲の拡大

平成25年度に向け、他の競争的資金との費用間流用ルールの一斉化を目指し検討を行っている。

(2) 繰越し手続きの簡素化

委託研究費の取扱い規程の改訂を行い、繰越し事由の拡大、及び、繰越し手続き書類の簡素化を行った。

平成22年度 → 「繰越し事由の拡大」及び「繰越し手続きの簡素化」

平成23年度 → 「繰越し手続きの簡素化」

(3) 支出基準の明確化

委託研究費の取扱い規定の改定を行い、合算基準の緩和など経費の支出基準について、明確化を図った。

平成23年度 → 各項目に別段の定めがある場合を除き、原則、用途に制限のない経費を合算して支出することができるよう、対応

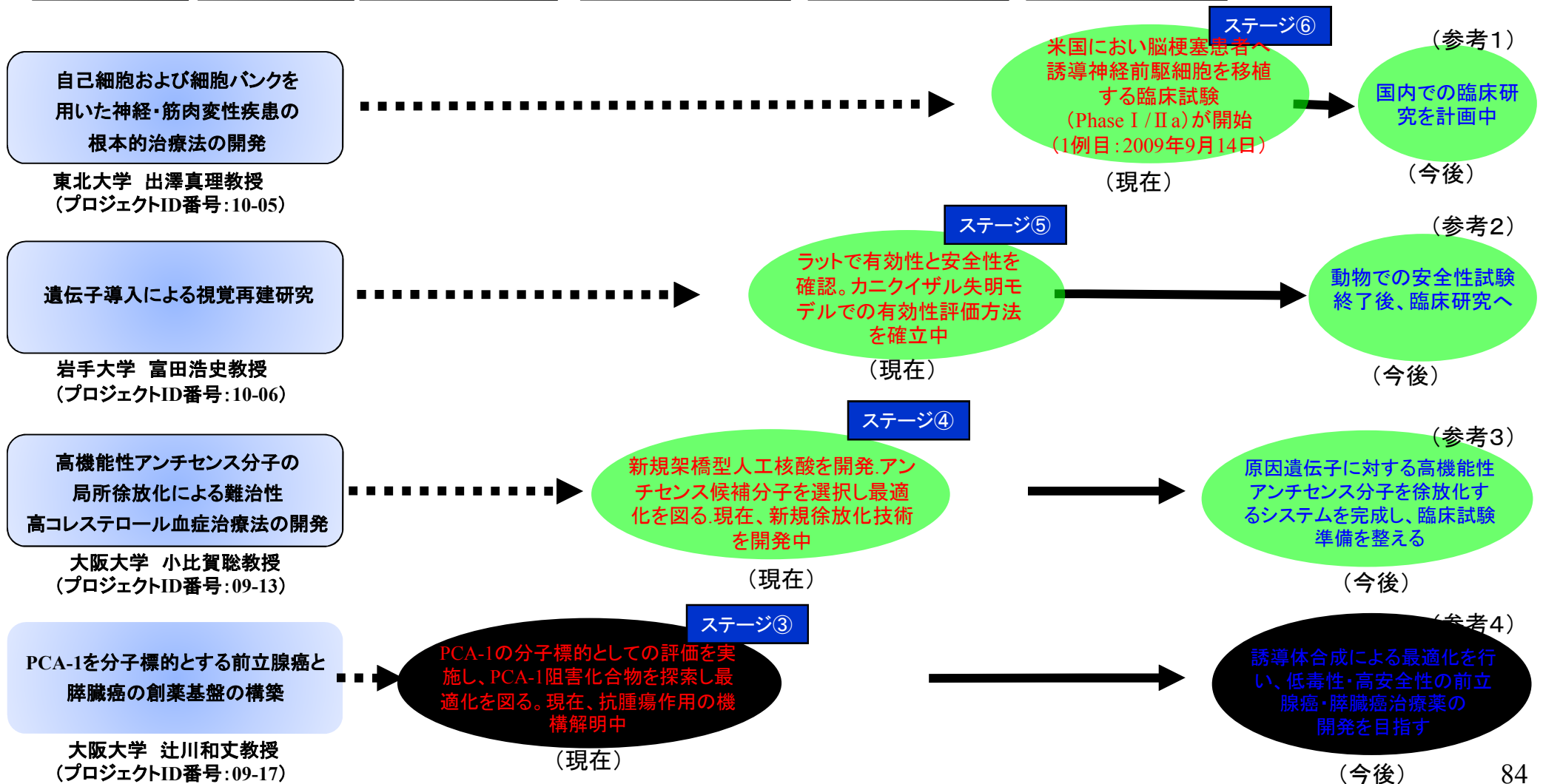
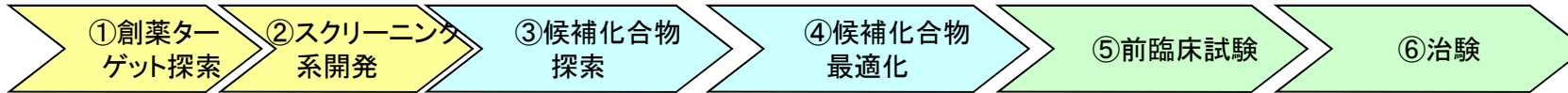
平成24年度 → 「人件費」「機器等整備費」について、委託研究費全体の30%以内とする規定を廃止
「備品」や「試薬」等について、用途に制限のない経費と合算して購入を可能とするよう、対応

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
- ・ 採択研究プロジェクトの主な成果について
- ・ 治験の段階まで進んだ研究プロジェクトについて
- ・ 研究成果の実用化について

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業 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



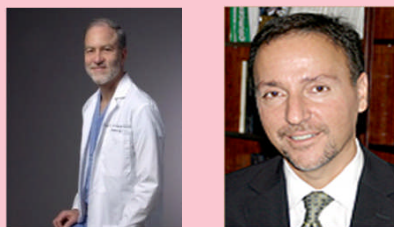
「自己細胞および細胞バンクを用いた神経・筋肉変性疾患の根本的治療法の開発」

誘導神経前駆細胞の臨床試験 (phase 1/2a)

米国臨床試験。

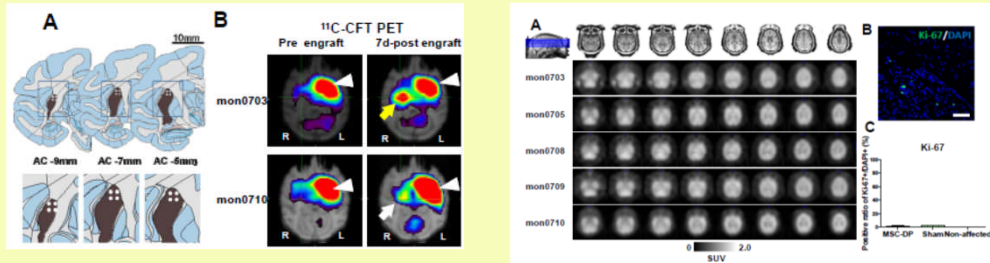
Stanford 大学及びPittsburgh大学により合計7名の脳梗塞患者への移植が行われた。(2009年9月14日第1例目, Stanford 大学)

計18例を予定。



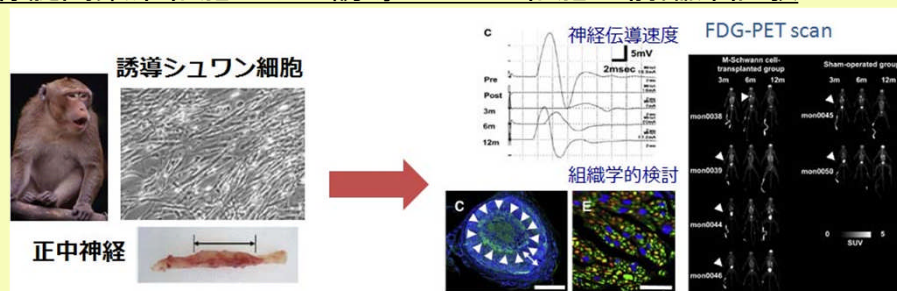
Steinburg教授 (Stanford 大学) Kondziolka教授 (Pittsburgh大学)

○骨髄間葉系細胞からの誘導ドーパミン神経細胞の前臨床試験



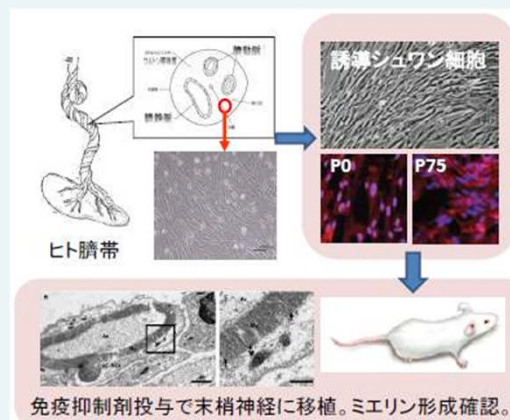
安全性、有効性の確認が終了。論文発表済み。

○骨髄間葉系細胞からの誘導シュワン細胞の前臨床試験



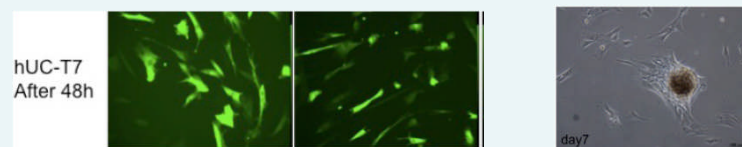
安全性、有効性の確認が終了。論文発表済み。

○ヒト臍帯間葉系細胞からのシュワン細胞誘導



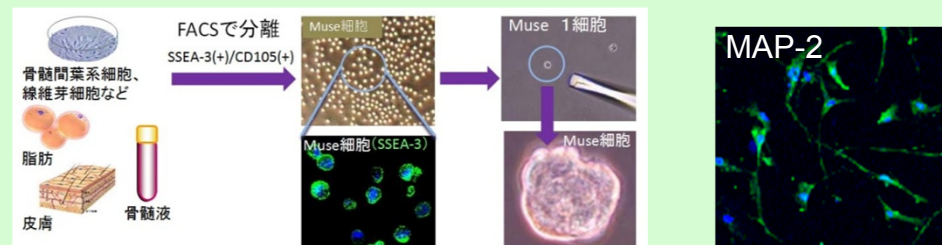
臍帯からも誘導可能。
論文発表済み。

○ヒト臍帯間葉系細胞から神経前駆細胞誘導



Electroporationによって可能。

○骨髄と臍帯間葉系細胞に多能性のMuse細胞を発見。
神経細胞への効率的な誘導を認める。



「遺伝子導入による視覚再建研究」

背景

池や沼に住む走光性の緑藻類
葉緑体を持ち、光合成によりエネルギーを作る
眼点で光を受容し、鞭毛運動により移動する
眼点中存在する光受容タンパク質

鞭毛
葉緑体
5-10 μm
眼点

チャンネルロドプシン-2 (ChR2)
光受容体 + 陽イオン選択的チャンネル

遺伝子導入

網膜色素変性症
神経節細胞は生存
光受容細胞変性による失明

光感受性賦与

変性

残存する神経細胞に光受容能を賦与し視覚を再生

ChR2の問題点
緑藻由来遺伝子(安全性)
波長感受性(青色のみ)

Tomita H et al, 2007, 2009, 2010

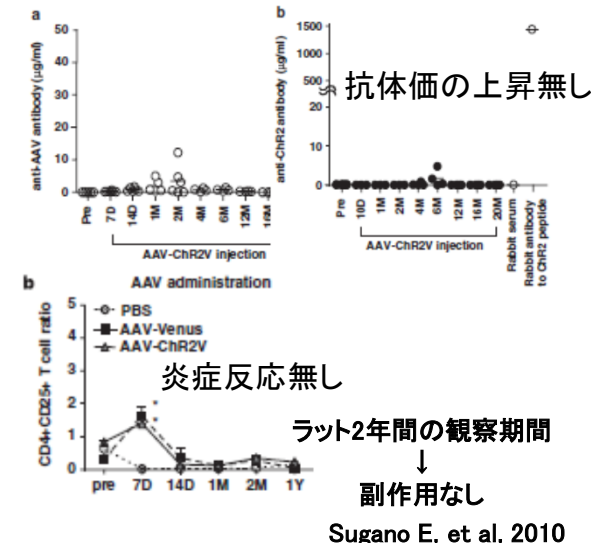
カニクイザル有効性評価



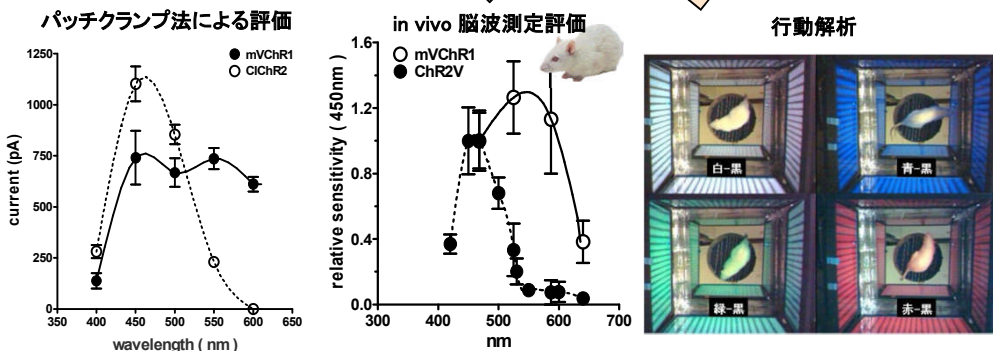
臨床応用に向けて

- ・ランドルト環を用いた視力検査法を確立
- ・片眼失明モデルを作製

安全性評価



改変体ChRのスクリーニング



患者選定基準の作成

- ・光覚無
 - ・緑内障、白内障、加齢黄斑変性 対象外
 - ・その他全身疾患無
 - ・(神経線維層の厚さ: 正常範囲)
- 患者数
・5名
- 検査項目
- ・Electroretinogram (ERG)
 - ・Visually Evoked Potential (VEP)
 - ・Low Vision Evaluator (LoVE)
 - ・眼底検査
 - ・光干渉網膜断層計(OCT)
 - ・視力検査
 - ・抗体価測定
- Isago H, et al, 2012

臨床用アデノ随伴ウイルス
ベクター作製準備

- ・マスターセルバンク作製
- ・ウイルスカバ測定用non-GMPベクター生産

臨床研究へ

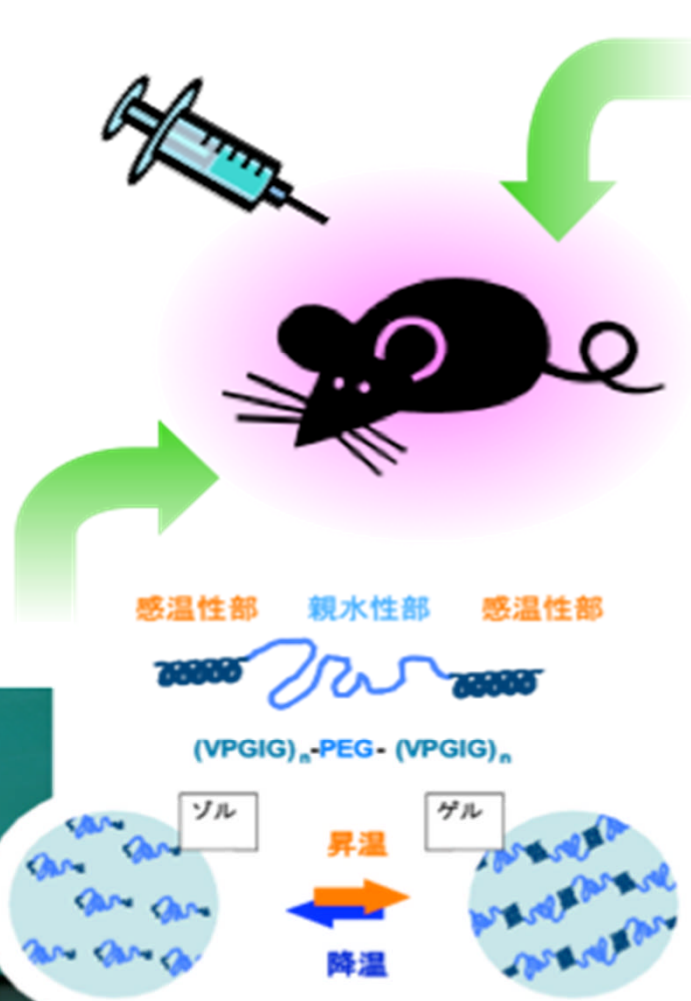
「高機能性アンチセンス分子の局所徐放化による難治性高コレステロール血症治療法の開発」

FHモデル動物を用いた治療実験

- ・治療効果の検証
- ・作用メカニズムの確認
- ・安全性評価

インジェクタブルゲルによる徐放化

- ・素材開発
- ・徐放パターンの制御
- ・効果の検証



高機能性アンチセンス分子の開発

- ・人工核酸の合成
- ・コレステロールコンジュゲートの合成

アンチセンス分子の*in vitro* 評価

- ・配列設計
- ・*in vitro*機能評価

日本発の技術で
難治性高コレステロール血症
治療法を確立する

「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」

Prostate Cancer Antigen-1 (PCA-1): DNA/RNA脱メチル化酵素の発見

癌病理組織評価

- PCA-1は前立腺癌, 膵臓癌で高発現が認められる.
- PCA-1の高発現とホルモン療法抵抗性前立腺癌の早期出現, 膵臓癌の術後予後不良性が有意に相関する(図1).

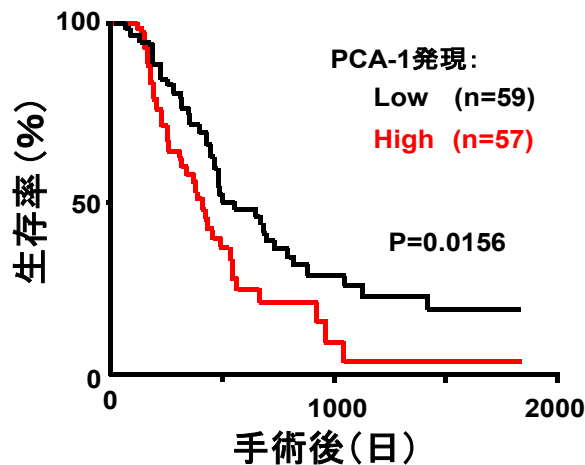


図1. PCA-1高発現と膵臓癌術後の予後不良性相関

in vitro/in vivo評価

- PCA-1発現抑制は前立腺癌細胞, 膵臓癌細胞の
- in vitroアポトーシス誘導
- in vivo抗腫瘍作用(図2)をもたらす.

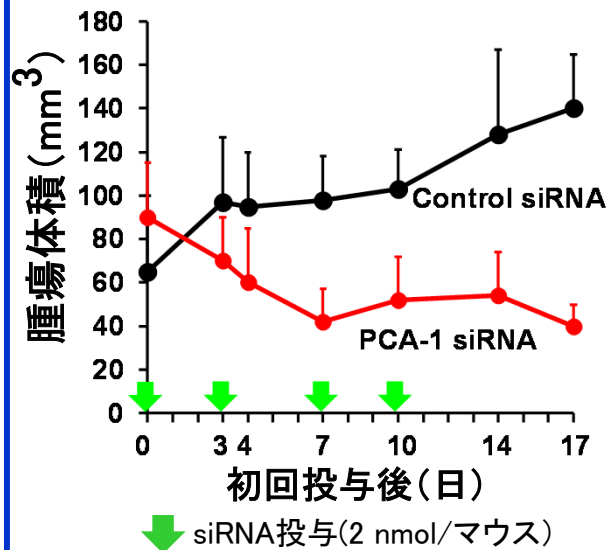


図2. PCA-1 siRNAの膵臓癌抗腫瘍作用

化合物誘導体評価

- PCA-1酵素活性阻害化合物を探索し, 合成した誘導体は
- 前立腺癌細胞, 膵臓癌細胞にアポトーシスを誘導
- 前立腺癌移植モデルで抗腫瘍作用を発現(図3)したが, 体重変化をもたらさなかった.

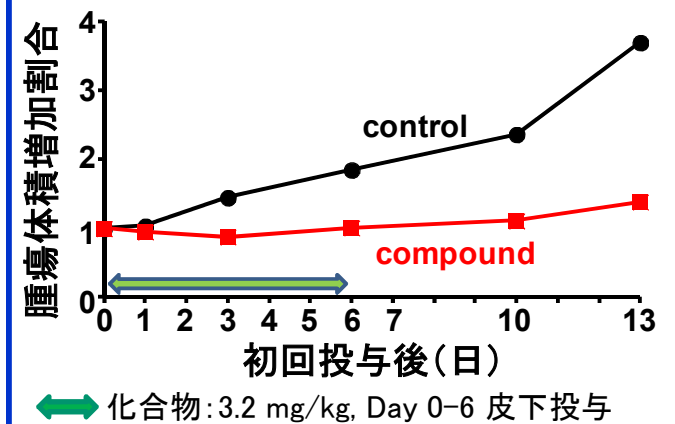


図3. PCA-1酵素活性阻害化合物の前立腺癌抗腫瘍作用

PCA-1の酵素活性阻害化合物は前立腺癌, 膵臓癌の治療薬候補となる

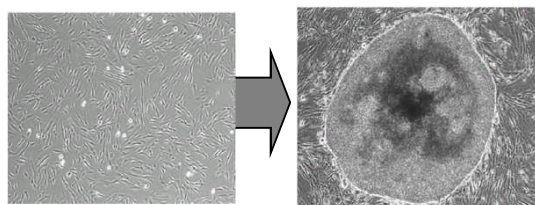
現在までの主な成果① (参考)

○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)

※ 平成24年12月10日 ノーベル医学・生理学賞を受賞



成人皮膚細胞
(Cell, Vol 131, 862, 2007)

ヒトiPS細胞

○次世代型呼吸循環補助装置の開発に成功

我が国で死亡原因の第2位を占める心疾患及び第4位を占める呼吸器疾患について、患者の救命や生活の質(QOL)の向上に向けた治療法の研究は極めて重要です。小型で移動性・携帯性があり、耐久性に優れ抗凝固療法が不要となる革新的な次世代型呼吸循環補助装置が開発され、2009年5月に医療機器として薬事法による承認が取得されました。



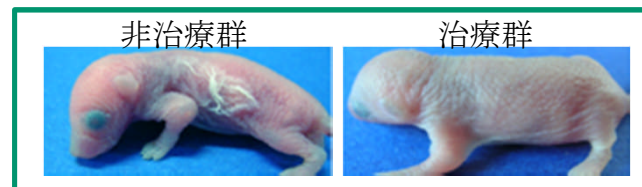
(平成17年度採択「次世代型循環補助装置の開発とその多角的応用による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究」国立循環器病研究センター研究所・妙中副所長)

○自己免疫疾患に対する治療法の研究開発

自己免疫疾患は、遺伝的要因又は環境因子等により、本来は自らの体を守るはずの免疫細胞が自分自身を攻撃してしまい、様々な疾患を引き起こしてしまう病気です。

高齢者に多い自己免疫疾患である水疱性類天疱瘡を対象に、自身を攻撃する自己抗体を阻害する抗体を作成し、動物実験で水疱性類天疱瘡に対する有効性を確認しました。

(平成18年度採択「自己免疫性疾患に対する新しい生物製剤の開発の研究」北海道大学・清水教授)



また、中枢神経系の代表的な自己免疫疾患の一つ、多発性硬化症の治療に向けた第一歩として、従来に比べて人体への負担が格段に少ない血清を用いた診断法を開発しました。



セマフォリン測定システム

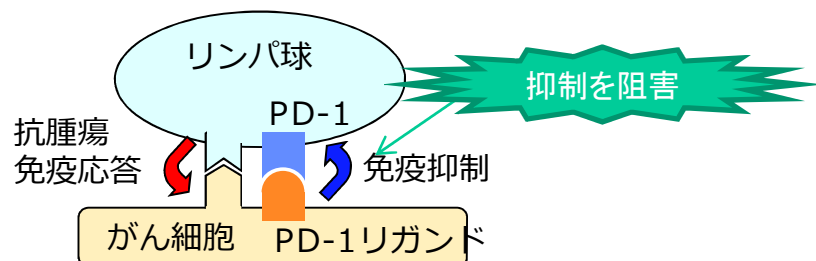
(平成18年度採択「セマフォリンを標的とした多発性硬化症治療と診断キットの開発」大阪大学・熊ノ郷教授)

現在までの主な成果②（参考）

○新規がん治療薬の研究開発

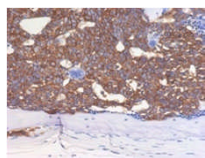
日本人の死亡原因のトップである悪性腫瘍（がん）については、多くの試みがなされているものの、がん細胞が体内の異物排除メカニズムを抑制してしまう現象等のため、有効な治療法の確立には至っていません。この仕組みを解明するとともに、発見した治療薬の候補物質を用いて、製品化を目指した研究を行っています。

（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」本庶教授・京都大学）

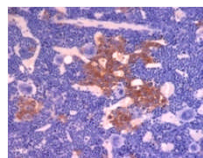


また、血液細胞の分化・増殖に関係する酵素に作用する新規白血病治療薬の開発に関する研究を行い、動物実験で治療薬としての有効性と安全性が確認された有望物質を発見しました。

（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」直江教授・名古屋大学）



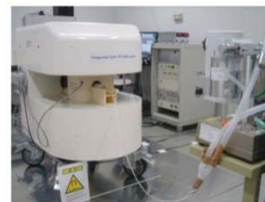
マウス骨髄における
ヒト白血病細胞



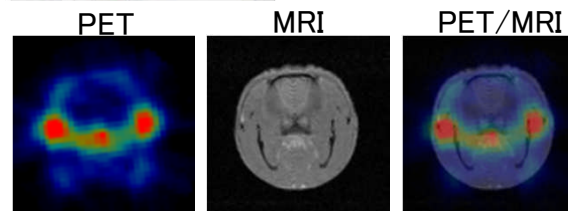
白血病細胞の減少と
正常骨髄の回復

○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」畑澤教授・大阪大学）



Na¹⁸F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）」柴田分野長・国立がん研究センター研究所）

現在までの主な成果③（参考）

○パーキンソン病の新たな治療法の開発

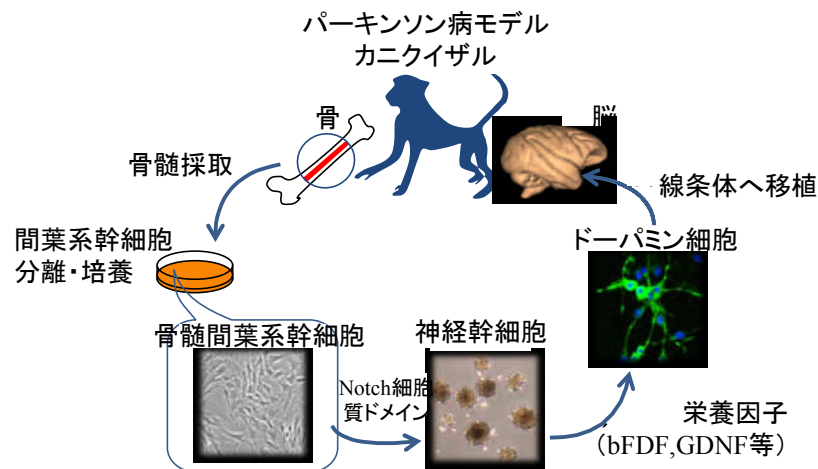
パーキンソン病などの神経変性疾患では、神経細胞がゆっくりと死に至ることで運動機能や認知機能の低下をきたします。こうした神経細胞死の原因は未だ十分な解明が進んでおらずその予防も困難で、脱落した神経細胞を補充し組織を再生させる根本的な治療法の確立が期待されています。

本研究では、骨髄間葉系幹細胞からドーパミン神経細胞の誘導に成功し、パーキンソン病モデルのサルへの脳内への移植により、運動障害などが改善されるとともに、長期にわたり腫瘍形成や副作用が現れないことを明らかにしました。



記者会見(H24.12.3の様子)

(平成22年度採択「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な治療法の開発」出澤教授・東北大学)

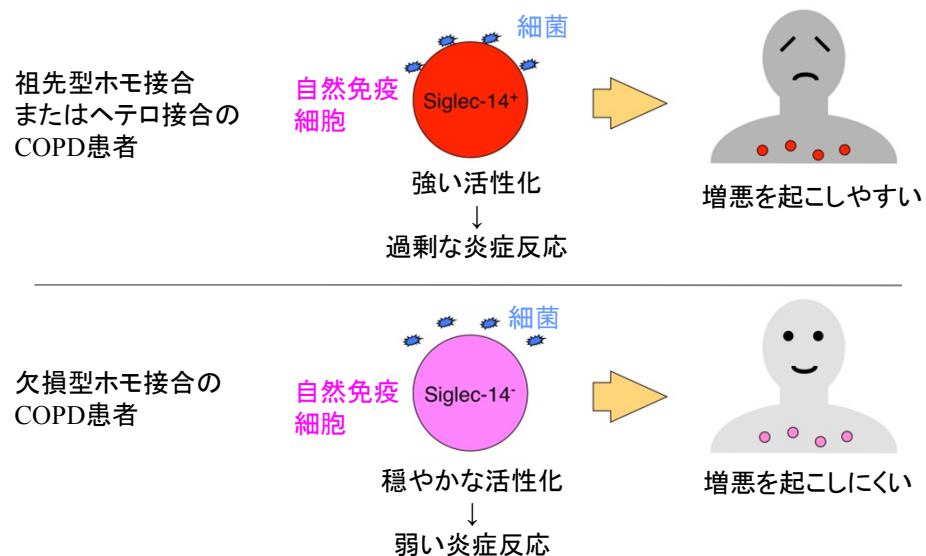


○慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に対する新規治療薬の開発

COPDは「肺の生活習慣病」とも呼ばれ、痰や咳、息切れなどを伴う慢性の呼吸器疾患です。COPDの発症は、喫煙などの外的要因とさまざま遺伝的要因が関係していると考えられています。また、細菌やウイルス感染により症状が急激に悪化(増悪)すると、患者の生活に支障をきたし、最悪の場合は死につながります。

本研究では、糖鎖を認識するタンパク質の遺伝子型がCOPD患者の「増悪しやすさ」に影響することを発見しました。

(平成22年度採択「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に関する研究」谷口グループディレクター・理化学研究所)



研究プロジェクトの主な成果の公表

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業にて支援している研究プロジェクトのうち、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HPにて公表

○ 「慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に關与するタンパク質を同定—COPD増悪の新たな診断法や治療法の開発に道—」の掲載について(総括研究代表者:谷口直之(理化学研究所・基幹研究所・グループディレクター))(2013/3/22)

○ 「パーキンソン病治療へ光:自己の細胞を用いた新たな治療法の可能性—サルでの前臨床研究に成功—」の掲載について(総括研究代表者:出澤真理(東北大学大学院医学系研究科細胞組織学分野・人体構造学分野教授))(2012/12/4)

○ 「肝臓がん27例の全ゲノムを解読—多様なゲノム変異は肝炎ウイルスや飲酒などとも関連—」の掲載について(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))(2012/5/28)

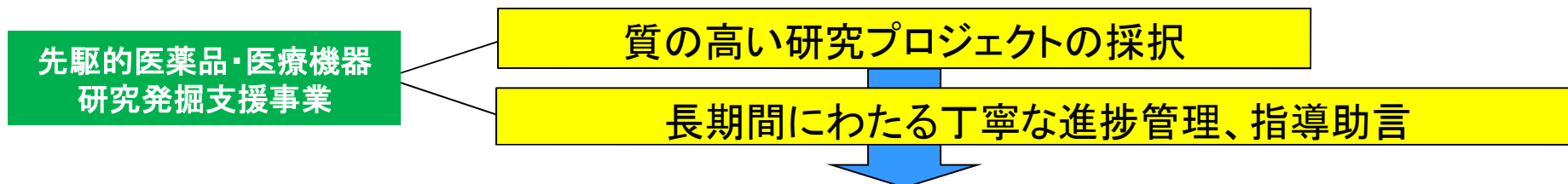
○ 「放射線治療後のがんの再発メカニズムの解明」の掲載について(総括研究代表者:原田浩京都大学学際融合教育推進センター生命科学系キャリアパス形成ユニット講師)(2012/4/18)



これまでの主な成果

- [第1期中期計画「平成17年～21年度」における主な成果 \(PDFファイル\)](#)
- [基盤研究推進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について](#)
- [「保健医療分野における基盤研究推進事業」採択プロジェクト 成果一覧](#)
- [「慢性閉塞性肺疾患 \(COPD\) の増悪に關与するタンパク質を同定—COPD増悪の新たな診断法や治療法の開発に道—」の掲載について \(総括研究代表者: 谷口直之 \(理化学研究所・基幹研究所・グループディレクター\)\) \(2013/3/22\)](#)
- [「パーキンソン病治療へ光: 自己の細胞を用いた新たな治療法の可能性—サルでの前臨床研究に成功—」の掲載について \(総括研究代表者: 出澤真理 \(東北大学大学院医学系研究科細胞組織学分野・人体構造学分野教授\)\) \(2012/12/4\)](#)
- [「肝臓がん27例の全ゲノムを解読—多様なゲノム変異は肝炎ウイルスや飲酒などとも関連—」の掲載について \(総括研究代表者: 柴田 龍弘 \(国立がん研究センターがんゲノミクス研究分野分野長\)\) \(2012/5/28\)](#)
- [「放射線治療後のがんの再発メカニズムの解明」の掲載について \(総括研究代表者: 原田浩京都大学学際融合教育推進センター生命科学系キャリアパス形成ユニット講師\) \(2012/4/18\)](#)
- [「新しい肺がん治療的遺伝子の発見」肺がん治療に有効な新しい遺伝子融合をNature Medicine誌に発表 \(2012/2/13\)](#)
- [「全病原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—」の掲載について \(総括研究代表者: 山口明大阪大学産業科学研究所教授\) \(2011/11/28\)](#)
- [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～自費を上回る、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 \(国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野 分野長\) \(2011/7/15\)](#)
- [「胚芽因子Glist1により安全なiPS細胞の高効率作製に成功」の掲載について \(保健医療分野における基盤研究推進事業の研究成果について \(続報6\)\) \(総括研究代表者: 山中伸弥京都大学教授\) \(2011/6/9\)](#)
- [「初めて東アジア人の高血圧関連遺伝子を同定」の掲載について \(総括研究代表者: 加藤規弘 国立国際医療研究センター研究所遺伝子診断治療開発研究部長\) \(2011/5/16\)](#)

治験の段階まで進んだ研究プロジェクトについて



- 平成17年4月の基盤研設立以降、本事業では合計109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134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8件
→約14分の1という高い確率

参考: 医薬品候補化合物が治験まで進む確率は約8千分の1(引用: 日本製薬工業協会「てきすとぶっく製薬産業2012」)

治験の段階まで進んだ研究プロジェクト

- ◆「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」
(05-07 直江知樹教授・名古屋大学)
- ◆「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」
(05-09 本庶佑教授・京都大学)
- ◆「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」
(05-22 寒川賢治所長・国立循環器病センター研究所)
- ◆「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」
(05-23 児玉龍彦教授・東京大学)
- ◆「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」
(05-06 出澤真理教授・東北大学)
- ◆「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」
(05-13 矢守隆夫部長・癌研究会癌化学療法センター)
- ◆「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」
(07-13 岸本 忠三教授・大阪大学)
- ◆「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」
(07-17 森本幾夫教授・東京大学)

【平成25年4月末 現在】

研究プロジェクトの成果(実用化の促進)

本事業の研究プロジェクトにおいて、特許使用許諾に関する成果報告があり、また、そのうち一部の研究プロジェクトに関し、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が納付された。

特許使用許諾を行った研究課題数(各年度)

平成23年度 3課題 平成24年度 3課題

研究プロジェクト名

[平成24年度]

- ☆ Rasとその支配するシグナル伝達系の機能阻害を分子標的とした抗癌剤の開発
(片岡徹教授・神戸大学)
- ☆ 再生阻害シグナルの制御による中枢神経再生誘導薬の創製
(山下俊英教授・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)

[平成23年度]

- ☆ 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
(辻川和文教授・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)

研究プロジェクトに対する支援活動

○ODSANJ疾患別商談会

(上期:平成24年8月28日、29日 大阪
下期:平成25年1月29日、30日 大阪)

大阪商工会議所及び大阪医薬品協会と共催し、優れた創薬シーズ(創薬)、基盤技術(創薬に使われる技術)、バイオマーカー・診断薬・試薬の研究・開発効果に関し、日本の製薬企業に紹介することを目的として開催しました。

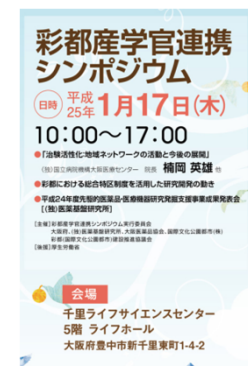
この商談会には、企業から希望のあった本事業の研究プロジェクト(上期:4課題、下期:7課題)の研究者も参加しました。



商談会の様子

○平成24年度研究開発振興事業成果発表会 (平成25年1月17日 大阪)

彩都産学官連携シンポジウムの中で、本事業の研究プロジェクトの成果普及を目的として、一般傍聴者を対象とした成果発表会を開催しました。
本事業の研究プロジェクト4課題について、研究者が研究成果を発表しました。



パンフレット作成、配布

○「先駆的・医薬品医療機器研究発掘支援事業 平成21年度採択課題レポート」(H24年11月)



平成21年度に採択した研究プロジェクトの目標、研究成果、今後の研究方針についてまとめ、公表しました。

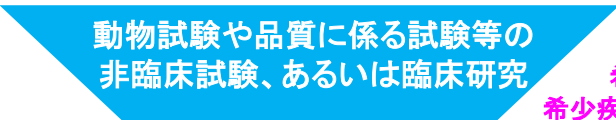
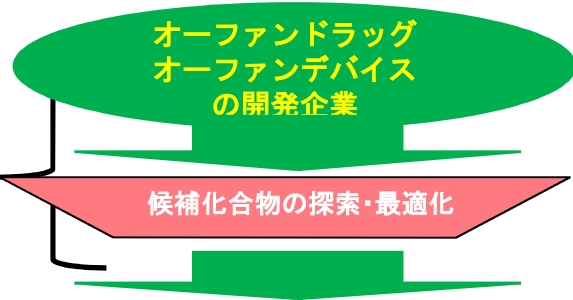
希少疾病用医薬品等開発振興事業

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。

基礎研究



試験研究助成金交付



再審査期間



希少疾病用医薬品
希少疾病用医療機器指定申請

厚生労働大臣

指定

医薬基盤研究所による開発支援

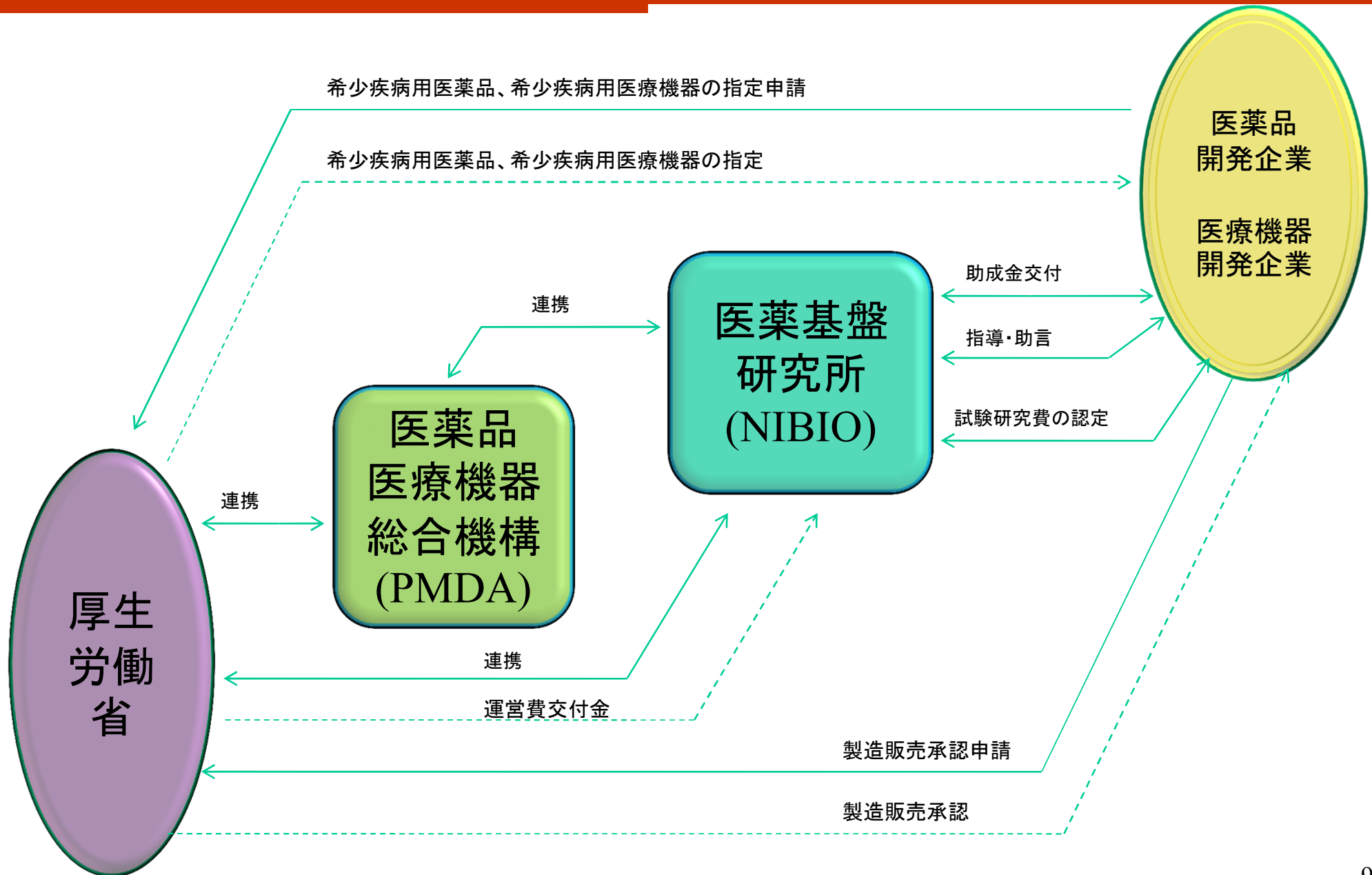
- 希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器への試験研究助成金の交付
- 助成金交付に係る指導・助言
- 税額控除に係る試験研究費の認定

きめ細かい事業展開

- スタッフの専門知識による助成事業推進
 - 説明会の開催
 - ホームページで情報提供
 - OPMDA対面助言同席とフォローアップ
 - プログラムオフィサー(PO)制度を活用した実地調査、指導・助言等
- 製造販売承認後、売上高に応じた納付金の徴収
- ①売上高報告書提出の案内
 - ②納付金の算定
 - ③納付金の徴収

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



事業のしくみ(開発の流れに沿って)

オーファンドラッグから 希少疾病用医薬品の場合

助成金交付(※)は1事業年度毎に実施、原則3事業年度まで。1事業年度ごとに交付申請が必要で、その都度助成金が交付される仕組みです。

医薬基盤研究所

(NIBIO)

書面審査
ヒアリング
進捗状況の実地調査
経理関係の実地調査
実績報告

助成金交付

試験研究に係る
指導・助言

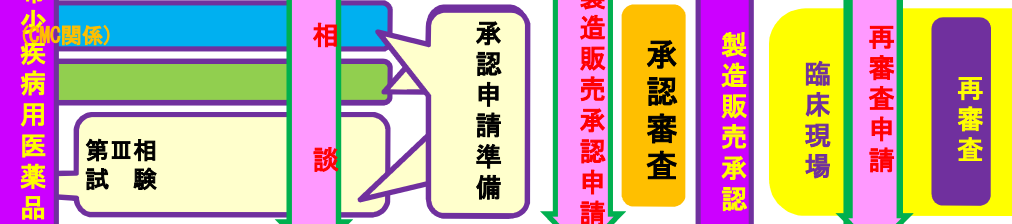
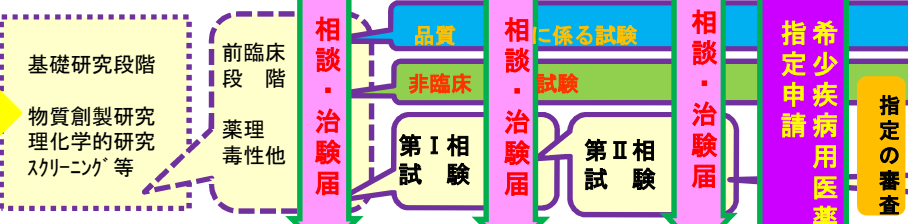
租税特別措置法の認定
試験研究費の認定

助成対象は品質に係る試験、非臨床試験、治験の他PMDA相談に係る費用等です。

納付金徴収を前提とした売上高報告

製造販売承認取得後の売上高報告は承認日から開発企業の事業年度ごとに、原則10年間となります。

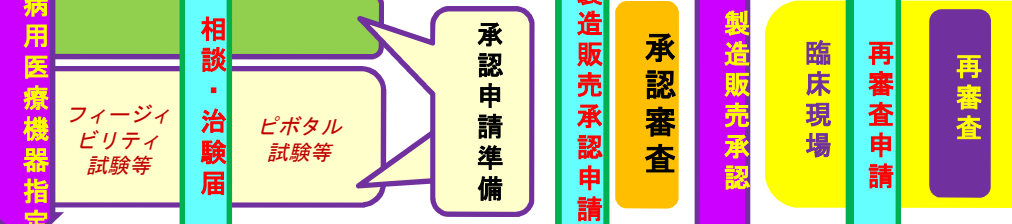
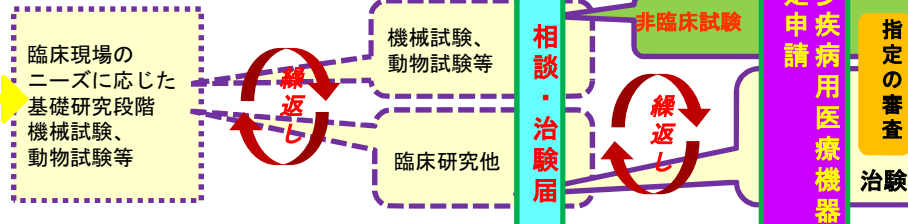
オーファンドラッグ開発企業



医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

厚生労働省 (MHLW)

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)



オーファンデバイス開発企業

オーファンデバイスから 希少疾病用医療機器の場合

助成金交付(※)は1事業年度毎に実施、原則3事業年度まで。1事業年度ごとに交付申請が必要で、その都度助成金が交付される仕組みです。

医薬基盤研究所

(NIBIO)

書面審査
ヒアリング
進捗状況の実地調査
経理関係の実地調査
実績報告

助成金交付

試験研究に係る
指導・助言

租税特別措置法の認定
試験研究費の認定

助成対象は品質に係る試験、非臨床試験、治験の他PMDA相談に係る費用等です。

納付金徴収を前提とした売上高報告


製造販売承認取得後の売上高報告は承認日から開発企業の事業年度ごとに、原則10年間となります。

助成金交付事業のスケジュール

年度当初の助成金交付申請分について

1-1. 開発支援制度の説明会	4月24日
1-2. 試験研究助成金交付申請の説明会	4月26日
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	5月1日～5月31日
3. ヒアリング	5月14日～6月30日
4. 試験研究助成金交付決定通知	7月上旬
5. 概算払い1回目	8月中旬
6. 進捗状況等の実地調査	9月下旬～10月下旬
7. 試験研究計画変更等申請の受理期間	12月1日～12月20日
8. 経理関係の実地調査	1月中旬～2月上旬
9. 試験研究計画変更等承認通知	2月中旬
10. 概算払い2回目	3月中旬
11. 試験研究実績報告書の受理期限	3月31日
12. 試験研究助成金確定通知（返還通知）	4月中旬

年度途中の助成金交付申請分について

1-1. 開発支援制度の説明会	4月24日
1-2. 試験研究助成金交付申請の説明会	4月26日
	
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	11月1日～12月20日 1月4日、1月7日
3. ヒアリング	助成金交付申請書受理直後
4. 進捗状況及び経理関係の実地調査	1月中旬～2月上旬
5. 試験研究助成金交付決定通知	2月中旬
6. 概算払い	3月中旬
7. 試験研究実績報告書の受理期限	3月31日
8. 試験研究助成金確定通知（返還通知）	4月中旬

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5～24年度)

希少疾病用医薬品	300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	152品目
希少疾病用医療機器	14品目

そのうち、これまでに承認された品目数

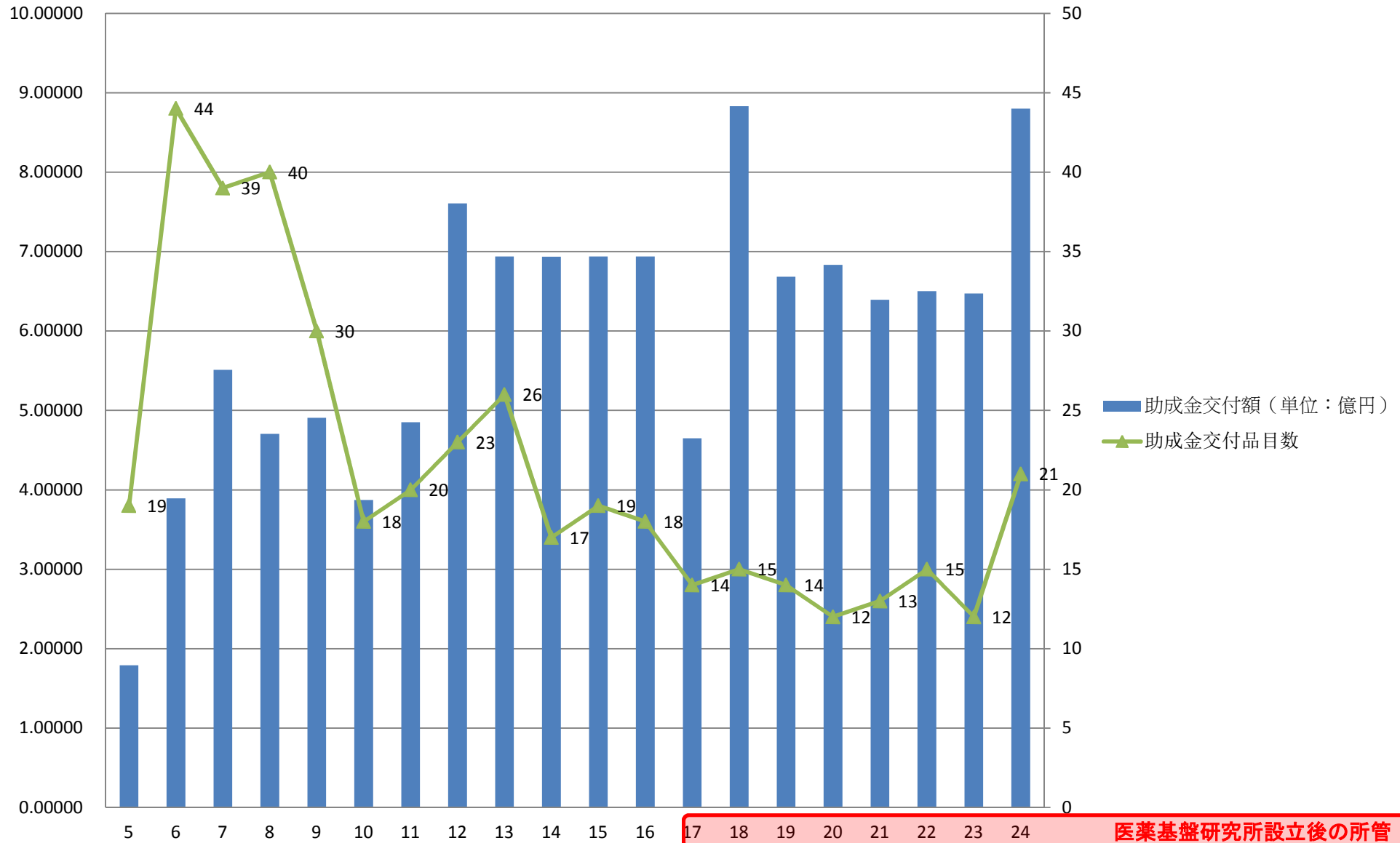
希少疾病用医薬品	95品目
希少疾病用医療機器	6品目

平成24年度助成金交付品目数

希少疾病用医薬品	19品目(新規12品目)	866,024,000円
希少疾病用医療機器	2品目(新規2品目)	11,401,000円
	合計	877,428,000円

助成金交付状況

制度発足からの助成金交付の推移



医薬基盤研究所設立後の所管

指導・助言と認定

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24年度では8件の認定を実施しました。

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23年度(黄色2品目)、24年度(橙色8品目)の製造販売承認医薬品(製造販売承認取得日順)

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
(22機)第21号	22	胎児シャント	本品は、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	22	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)
(8薬A)第93号	23	タイロゲン筋注用0.9mg	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	佐藤製薬(株)
(21機)第19号	21、22、23	アダカラム	本品は、全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する	(株)JIMRO
(21薬)第225号	21、22、23	ギリアデル脳内留置用剤7.7mg	悪性神経膠腫の腫瘍摘出において 通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤8枚(カルムスチンとして61.6mg)又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。	ノーベルファーマ(株)
(23薬)第251号	24	コレアジン錠12.5mg	ハンチントン病に伴う舞踏運動	アルフレッサファーマ(株)
(21機)第20号	21、22、23	気管支充填材EWS	本品は、外科手術による治療が困難で、かつ、気管支充填術が適応となる続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いる。	原田産業(株)
(18薬)第184号	18	沈降インフルエンザワクチンH5N1「生研」1mL	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	デンカ生研(株)
(22薬)第233号	22、23、24	アラベル内用剤1.5g	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	ノーベルファーマ(株)
(23薬)第247号	24	イノベロン錠100mg、同200mg	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないLennox-Gastaut症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	エーザイ(株)

希少疾病用医薬品等 開発振興事業

平成23、24年度に製造販売承認を受けた オーファンドラッグ

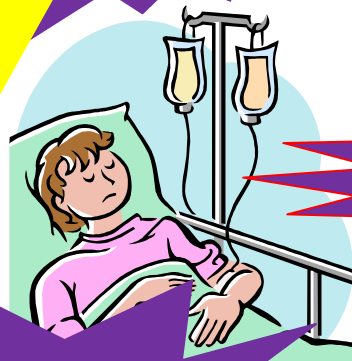
販売名 **ポテリジオ点滴静注20mg**

指定番号(22薬)第232号 22年8月11日指定
22年度助成・承認申請 **24年3月30日承認**
協和発酵キリン(株)



**日本初の
抗体医薬品**

成人T細胞白
血病リンパ腫



販売名 **コレアジン錠
12.5mg**

指定番号(23薬)第251号
23年9月8日指定
24年度助成・承認申請
24年12月25日承認
アルフレッサファーマ(株)



ハンチントン病

ハンチントン病とは患者さんが1000人未満の舞踏様不随意運動、精神症状、行動異常及び認知障害を特徴とする遺伝性進行性神経変性疾患

販売名 **アラベル内用剤1.5g**

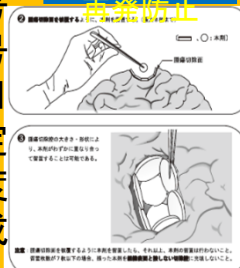
指定番号(22薬)第233号
22年9月14日指定
22、23、24年度助成
24年度承認申請
25年3月25日承認
ノーベルファーマ(株)

腫瘍摘出
時、青色
光線を当
てて見や
すくさせ
る。

悪性神経膠腫

腫瘍摘出
時、埋め込
んで
再発防止

指定番号
(21薬)第225号
21年6月5日
指定
21、22、23年度
助成



23年度
承認申請
**24年9月28
日承認**
ノーベル
ファーマ(株)

レノックス
ガストー
症候群

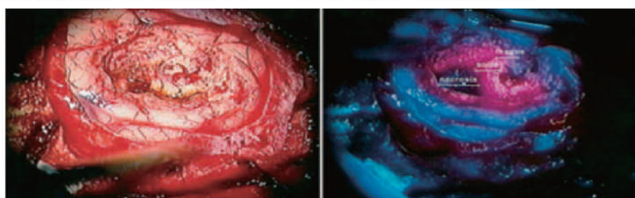
(23薬)第247号
23年6月10日指定
24年度助成
24年度承認申請
**25年3月25日
承認**

販売名
**パベロン錠
100mg
200mg**

エーザイ(株)

販売名 **ギリアデル脳内留置用剤7.7mg**

<参考>本剤投与後の蛍光画像(海外)²⁾
本剤による診断のためには、青色光線(400~410nm)を照射することが必要です。



白色光下

励起光下蛍光発光

希少疾病用医薬品等 開発振興事業

平成23、24年度に製造販売承認を受けた オーファンデバイス

一般的名称:血球細胞除去用浄化器
製造販売業者:株式会社JIMRO

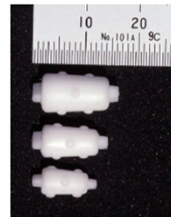
(製品概要)
血液から顆粒球・単球を吸着除去する医療機器。
膿疱性乾癬の臨床症状改善について、平成21年7月7日希少疾病用医療機器に指定(それ以前に、潰瘍性大腸炎やクローン病で承認取得)。**国内開発品。**



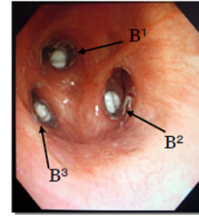
	承認(認証)年月日 (膿疱性乾癬について)
日本	2012.6.25
米国	-
EU(認証)(注)	2012.7.30

一般的名称:気管支用充填材
製造販売業者:原田産業株式会社

(製品概要)
外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いるシリコン樹脂製の気管支充填材。**海外からの逆導入品。**



気管支内使用時



	承認(認証)年月日
日本	2013.1.24
米国	-
EU(認証)(注)	2002.12.19

販売名
胎児シャント

指定番号(22薬)第21号 22年3月19日指定
22年度助成 22年度承認申請
23年12月20日承認
胎児水腫を改善し、
肺の低形成を予防し、
妊娠期間を延長させる。

一般的名称:胎児胸水排出用シャント
製造販売業者:株式会社八光

(製品概要)
重症胎児胸水に対し、シャント留置により胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする医療機器。
平成22年3月19日希少疾病用医療機器に指定。**国内開発品。**

	承認(認証)年月日
日本	2011.12.20
米国	-
EU(認証)(注)	-

※ 適用患者が非常に少ないため、既存医療機器の適用外使用が行われており、当該目的で承認を取得したものは、本邦の本製品が初めて

販売名 **アダカラム**

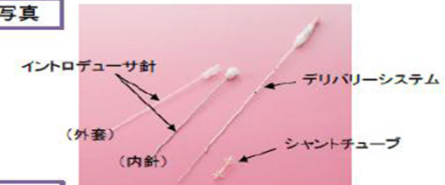
指定番号(21機)第19号 21年7月7日指定
21、22、23年度助成 23年度承認申請
24年6月25日承認 膿疱性乾癬の治療に使用

指定番号(21機)第20号
21年10月28日指定
21、22、23年度助成
23年度承認申請

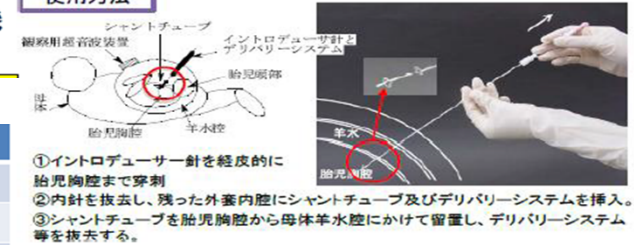
25年1月28日承認
難治性の気胸、
気管支瘻の治療に使用

販売名
気管支充填剤
EWS

本品写真



使用方法



- ①イントロデューサー針を経皮的に胎児胸腔まで穿刺
- ②内針を抜き、残った外套内腔にシャントチューブ及びデリバリーシステムを挿入。
- ③シャントチューブを胎児胸腔から母体羊水腔にかけて留置し、デリバリーシステム等を抜去する。

ホームページ<http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan.html>等による情報公開・提供

オーファンドラッグ・オーファンデバイス開発支援事業

English (英語版はこちら)

希少疾病治験ウェブ

I オーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援と医薬

多発性硬化症 (MS) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) のような難治疾患や「オーファンドラッグ」といいます。)、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」といいます。)、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」といいます。)

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」の指定・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

IV 「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」に係る

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」の指定・助言・助成金を交付する等したオーファンドラッグやオーファンデバイス(オーファン治験ウェブ)でお知らせしています。

◇表4 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 表4の注釈

◇表5 希少疾病用医療機器指定品目一覧表 表5の注釈



Orphan drug, Orphan medical device Development support program

Japanese

I Orphan drug, orphan medical device development support program and the role of the National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO)

Development of new drugs and medical devices in Japan is a lengthy and costly process. For example, it is said that only 1 out of 30,591 new drug candidate compounds are approved for manufacture and sale.

This creates difficulties for development of drugs that are needed for only a small number of patients, for example, pharmaceuticals for intractable diseases such as multiple sclerosis (MS), amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). These are called orphan drugs. A similar situation exists for medical devices, such as implantable ventricular assist devices. Even though the medical needs are high, due to the small number of patients, return on investment in research and development is difficult. This leads to insufficient research and development efforts in general.

Fiscal year of designation	Date of designation	Designation number	Grant period (years)	Name of pharmaceutical drug designated	Diseases or indications designated	Name of applicant receiving designation	Indication approved for manufacture and sale	Name of applicant obtaining approval for manufacture and sale	Date of approval for manufacturer and sale	Approved product name for manufacture and sale	Trade name	General name of approved product	Notes	Date of revocation of designation
2008	2008/2/9	Qiyaku No. 222	3	SBM1001	Increase the amount of food intake in anorexia nervosa (restricting type) or eating disorder not otherwise specified (insufficient food intake, low body weight, and no binging or purging)	Aeolis Pharmaceutical Co., Inc. (currently Daishi Pharma)	-	-	-	-	-	-	Designation revoked (2012/06/11)	2012/5/11
2008	2008/2/9	Qiyaku No. 221	4	MG70 (activated) / Freeze-dried human blood coagulation factor X added to activated blood coagulation	Suppress bleeding in congenital hemophilia patients with inhibitors to blood coagulation factor VIII or factor IX	Kaketsuken	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	2008/12/22	Qiyaku No. 220	-	Eculizumab	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Alexion Pharmaceutical Co., Inc.	Inhibition of hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Alexion Pharmaceutical Co., Inc.	2010/4/16	Soliris for I.V. infusion 300mg	Soliris®	Eculizumab (Genetical Recombinant)	-	-
2008	2008/12/16	Qiyaku No. 219	-	Haloperidol sodium	Increase light sensitivity in photodynamic therapy for malignant glioma	Meiji Seika Co., Ltd.	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	2008/12/11	Qiyaku No. 218	-	Freeze-dried sulfonated human immunoglobulin	Improvement of neuropathy for the following diseases (limit to patients for which steroid treatment is ineffective): -Churg-Struss syndrome -Allergic granulomatous	Kaketsuken Pharma Ltd.	Improvement of neuropathy for the following diseases (limit to patients for which steroid treatment is ineffective): -Churg-Struss syndrome -Allergic granulomatous	Kaketsuken	2010/7/20	Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 500mg Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 1000mg Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 2000mg Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 500mg	Kenkatsu Venion-1 Kenkatsu Venion-1 Kenkatsu Venion-1 Kenkatsu Venion-1	Freeze-dried Sulfonated Human Immunoglobulin	-	-

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

治験情報公開の問題点の整理、
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 眞 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



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

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。

さらに強力な支援が必要

確保

支援強化費用 2億円
(日本再生重点化措置)

これまでの
オーファンドラッグ・オーファンデバ
イス開発支援事業費 6.8億円

助成金
交付

指導・
助言

税制上
の優遇

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！

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

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研究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

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。

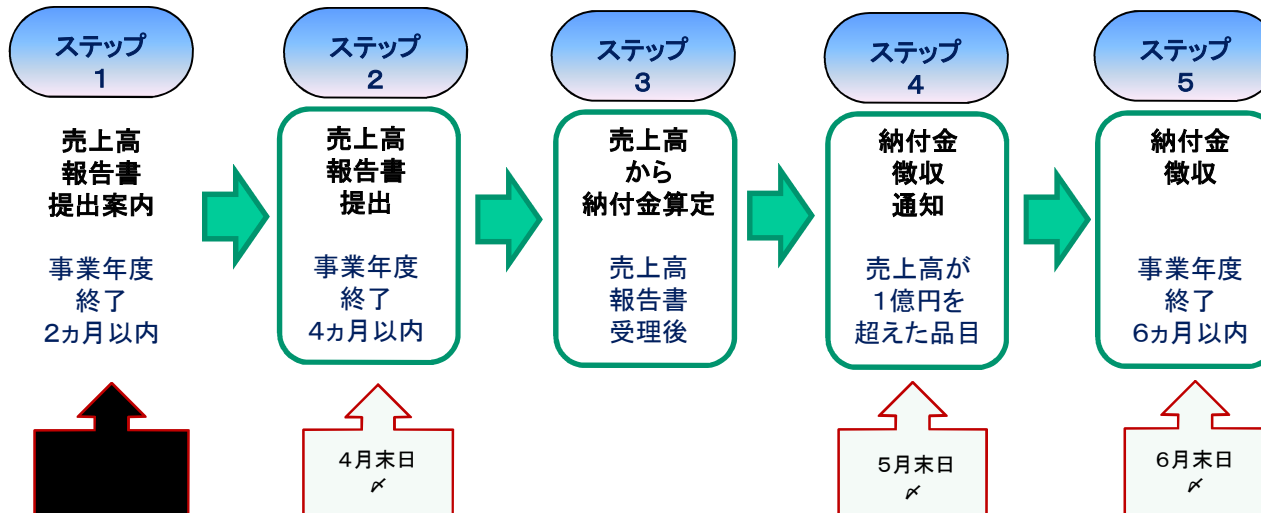
徴収期間

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

EXAMPLE

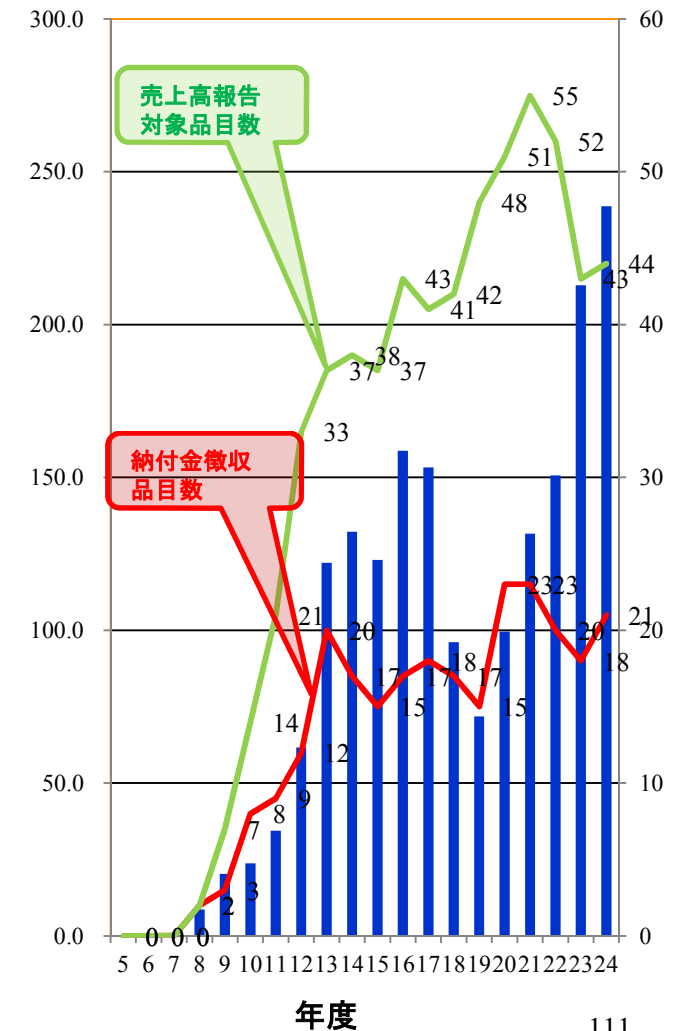
12月決算の開発企業（平成25年4月現在18品目）



納付金徴収額の推移

合計額(百万円)

品目数



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、新規案件の採択を休止し、継続案件も平成22年度で委託を終了。平成23年度以降は、速やかな実用化を目指すため、指導及び助言を継続。

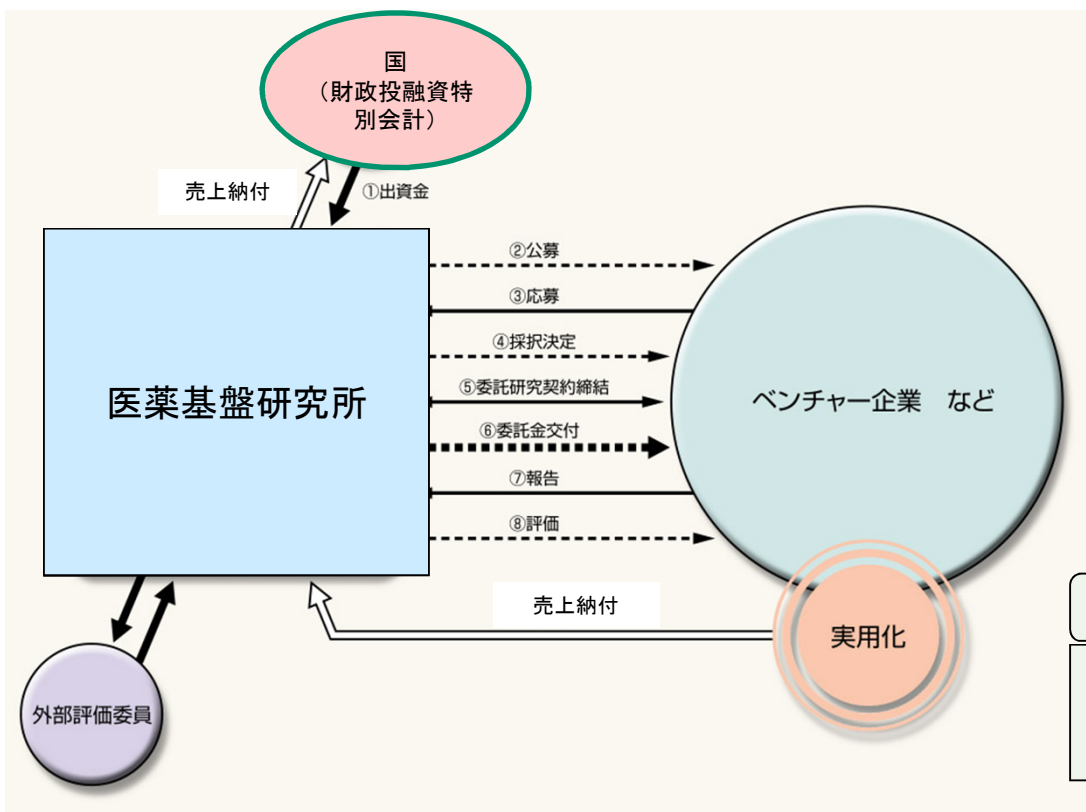
- 平成16年度から平成22年度までに19件に委託（総額64.62億円）
- 研究テーマの評価では、技術面だけでなく事業化の可能性についても重視
- 研究成果による収益が出れば、本業務の寄与度に応じて基盤研に納付させる仕組み
- 医薬品の開発には長期間を要するため、研究期間中は収益が出ず、委託費相当額が自動的に欠損金として計上される。（平成24年度末の繰越欠損金は約65億円となっている）

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

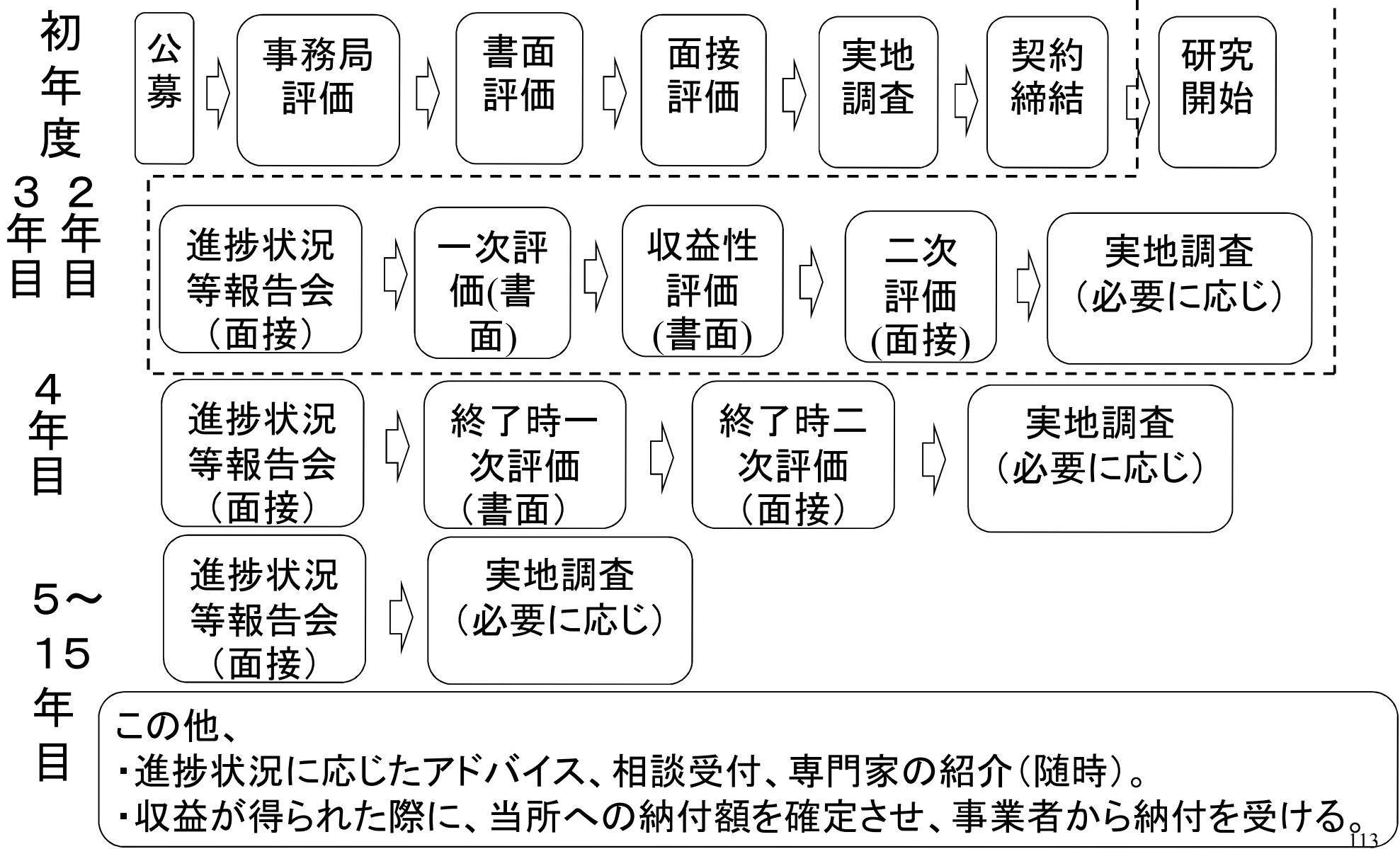
事業の成果

平成21年度に1件、平成24年度に1件の売上納付があった。この他、売上納付について当所と調整中の案件を4件、企業側に収益が得られたと確認している案件2件を確保。

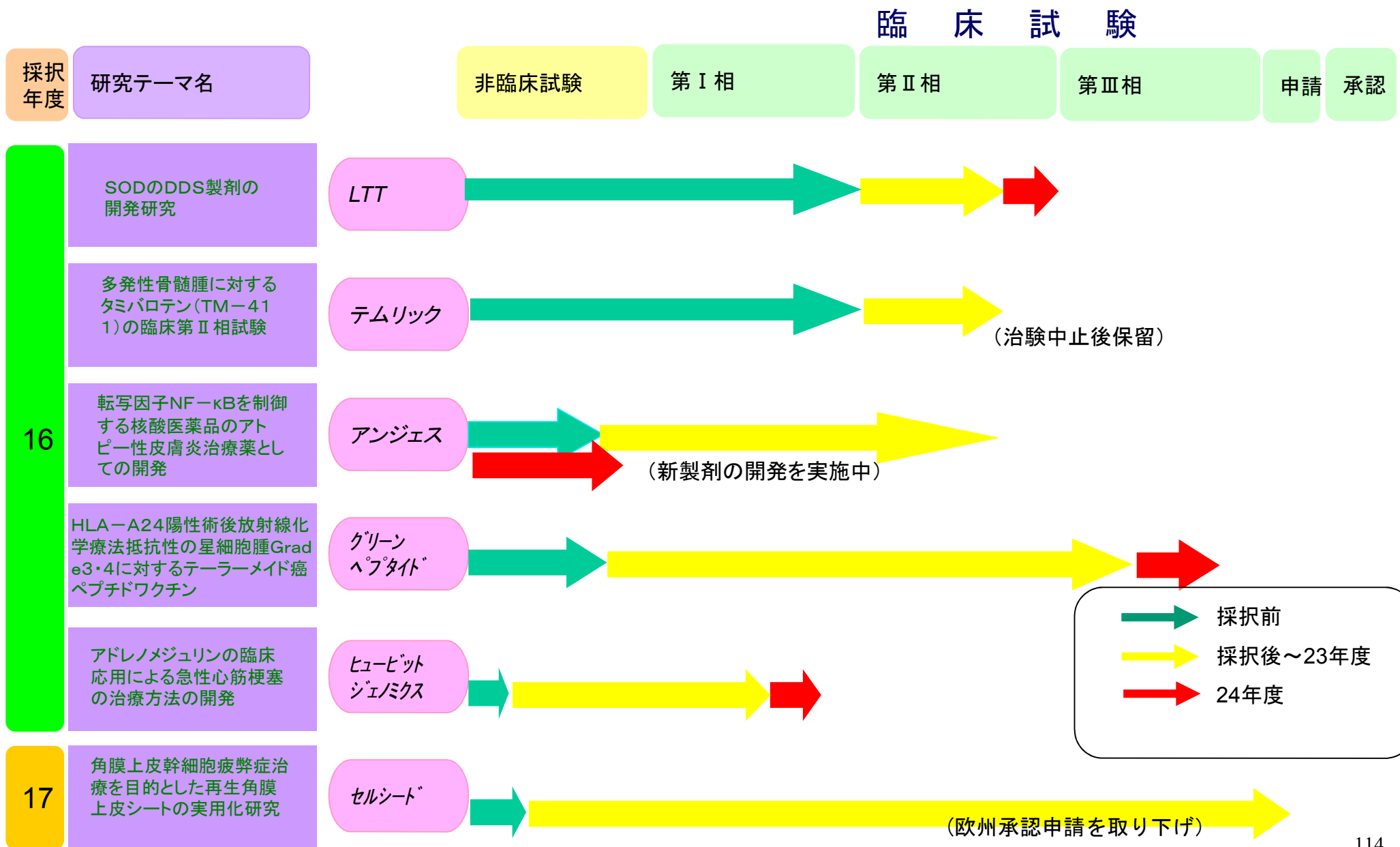


実用化研究支援事業の流れ

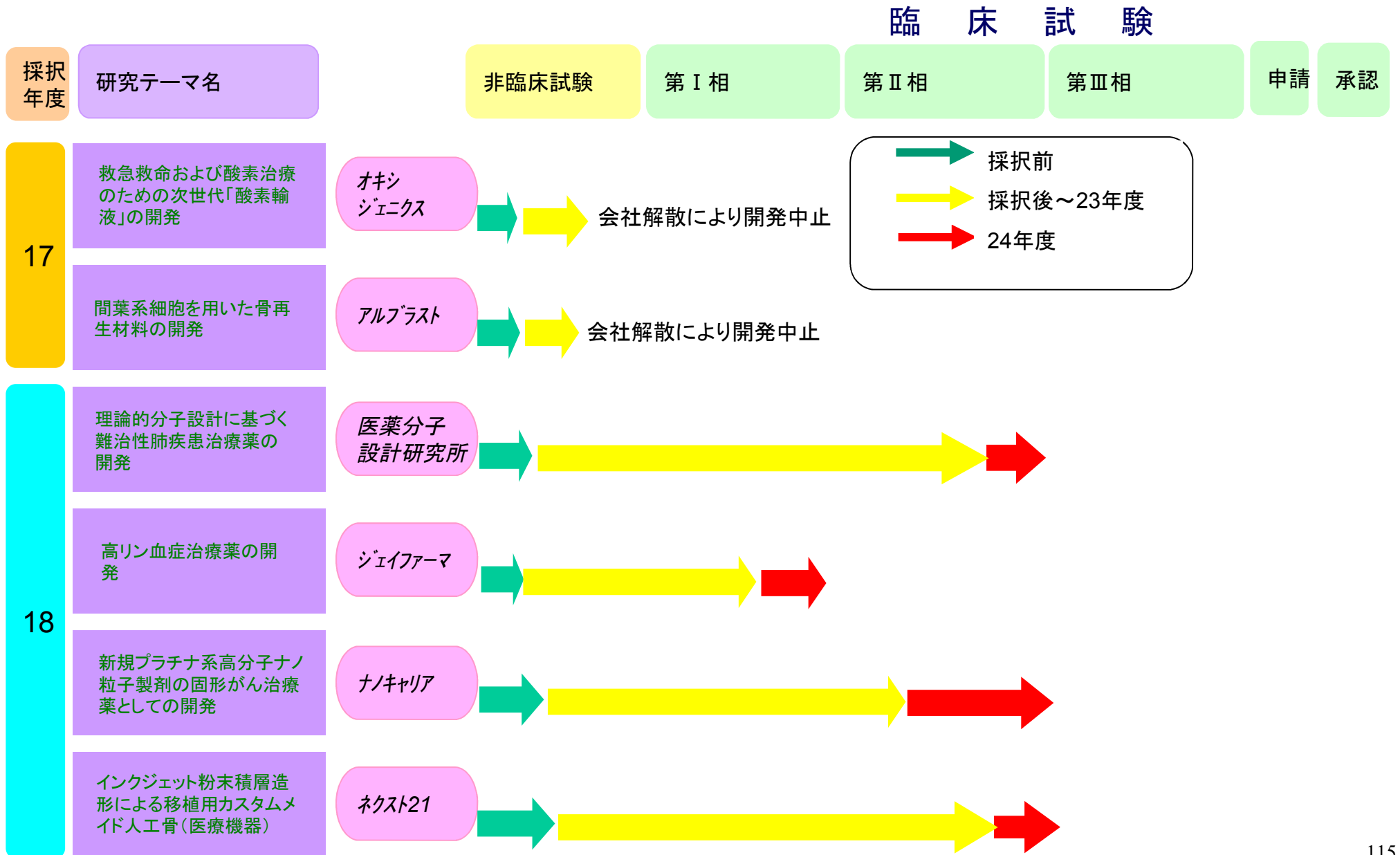
研究期間



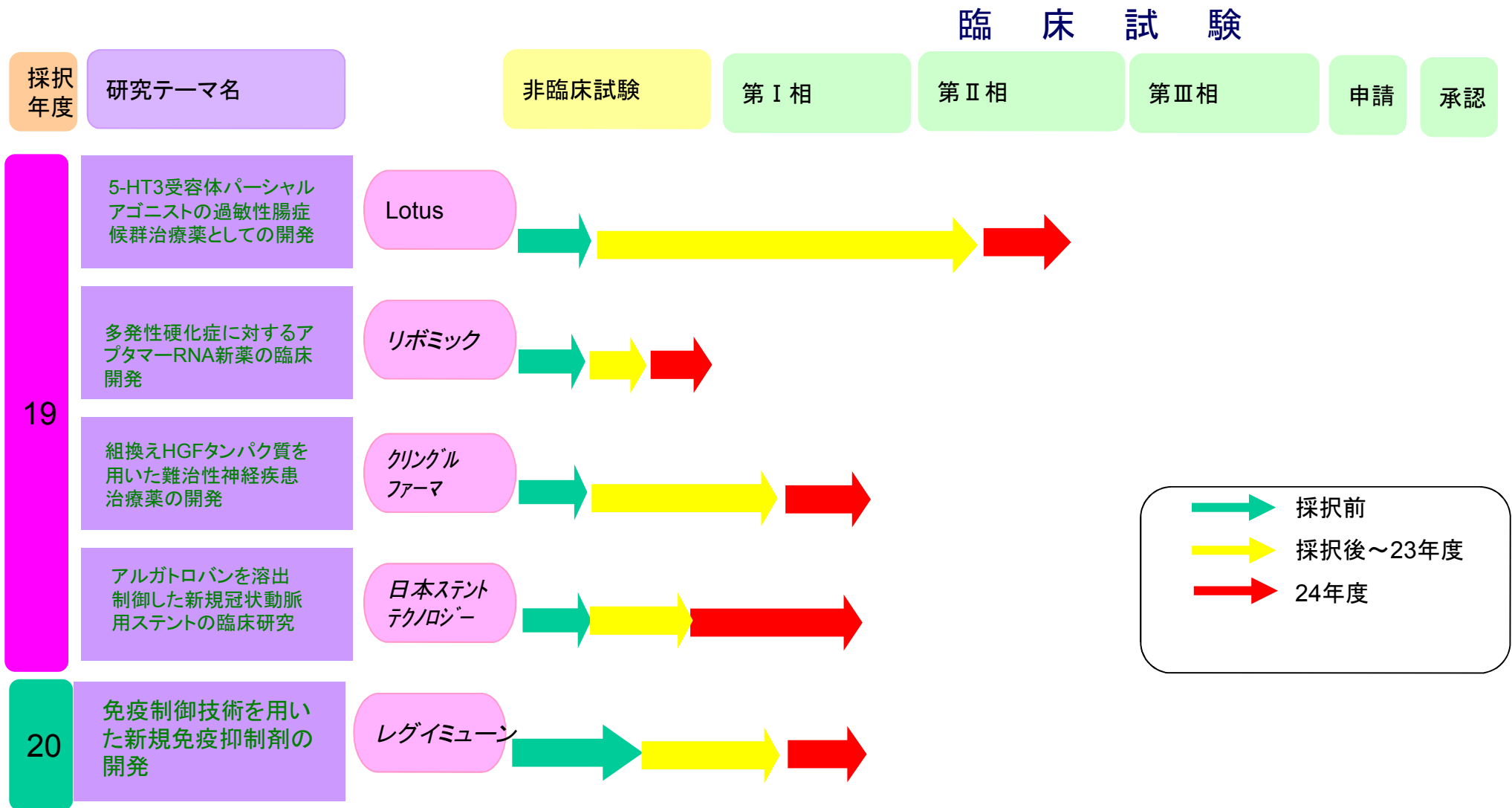
実用化研究支援事業採択案件 1



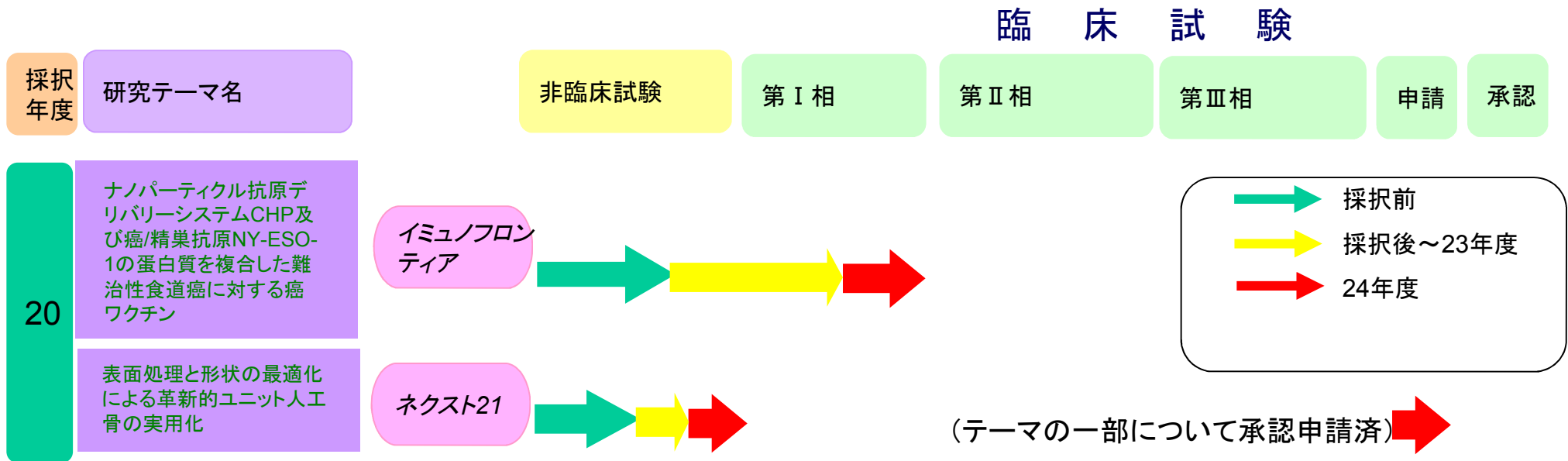
実用化研究支援事業採択案件 2



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



採択された19テーマのうち2テーマが会社解散に伴い開発中止となったが、15テーマでヒトでの臨床試験が開始され、8テーマで製薬企業への導出（ライセンス契約締結）となっており、2テーマで承認申請がなされている。

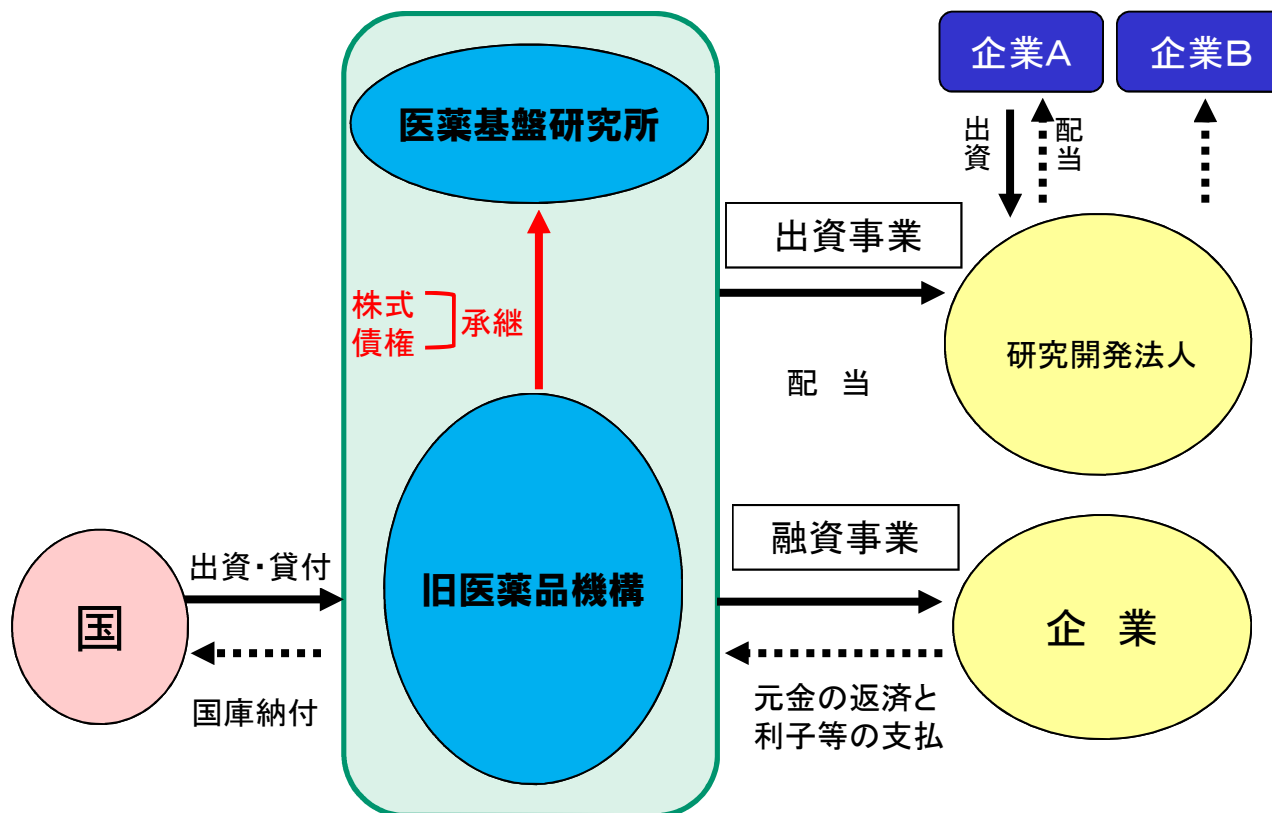
平成24年度の実用化研究支援事業の動き

- ・進捗状況報告会の開催(5/10、5/18、5/29、6/1)
- ・企業訪問、医学専門家訪問(7月～10月)
- ・企業がPMDA、厚生労働省を訪問する際に同席(随時)
- ・評価委員会の開催(2012. 2/26)

◆当事業に関連した研究の報道等

- アンジェス : 塩野義に2億円の第三者割当増資(5/22)
- グリーンペプタイド: 膠芽腫の「がんワクチン療法」治験参加者が足りません(11/11)
フェーズⅢは始まるか(12/17)
- セルシード : 細胞シート自動製造装置開発(8/16)
角膜上皮も韓国特許(11/13)
- ナノキャリア : 膵臓ガン薬を開発(7/24)
抗がん剤候補に安全性(9/24)
抗がん剤臨床第Ⅰ相を開始(10/11)
- リボミック : RNA、新薬開発に応用(7/30)
- イミュノフロンティア: 第一三共とライセンス供与交渉を本格化(5/15)

承継事業(旧出融資事業)



(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。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32件融資した。

存続法人

会社名(出資期間)	研究目的	現状
(株)ディナベック研究所 (H7.3～H16.3)	遺伝子治療製剤の研究	<p>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。</p> <p>現在、存続法人は知財の管理のみを行うペーパーカンパニーとなり、導出先企業であるディナベック株式会社(存続法人との間に資本関係はなく、存続法人との間で特許使用許諾契約を締結している)において、重症虚血肢を対象疾患とする臨床研究を実施中。</p> <p>ディナベック株式会社において、iPS細胞作成キットを平成23年5月より販売開始。</p> <p>この他、網膜色素変性症治療製剤、がん細胞特異的融解ベクター(バイオナイフ)、緑内障治療製剤、エイズ遺伝子ワクチン、アルツハイマー病用ワクチン、結核ワクチンの開発を、ディナベック株式会社と共同開発企業との間で行っている。</p>

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実施許諾を受けたディナベック(株)に関して、以下の報道がなされている。

- ・肥満を防ぐ細胞をiPSから作成(7/10)

iPS細胞作成キット



承継事業に係る進捗状況及び取組み状況

<p>①旧出資事業の繰越欠損金解消(平成21年度末で約254億円)への取組</p>	<p><平成24年度></p> <ul style="list-style-type: none">○ 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。○ 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、その評価を踏まえ1社の存続を決定。
<p>②旧融資事業の貸付金の償還計画に沿った回収</p>	<p><平成24年度></p> <ul style="list-style-type: none">○ 24年9月及び25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

- ・自家植皮のための恵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)
- ・埋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)

革新的医療機器等開発事業の進捗管理事業について

事業の概要

- 東日本大震災からの復興支援を目的とした平成23年度厚生労働省第三次補正予算により、岩手県、宮城県及び福島県に対して、東北地方の強みを活かした革新的な医療機器の創出を通じた企業誘致及び雇用創出のための「革新的医療機器創出促進等臨時特例交付金」が交付され、岩手医科大学、東北大学及び福島県立医科大学により医療機器等開発事業が行われている。
- 医薬基盤研究所では、平成24年度より、岩手県及び宮城県から「革新的医療機器開発事業の進捗管理事業」を受託し、職員及びプログラムオフィサー(PO)による大学、共同開発企業等の現地調査を実施し、開発に関するアドバイスの実施や医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談における資料作成等の支援、開発事業者が臨床上の評価等に関するガイドラインを作成する際の支援等を実施している。

平成24年度の実績

- 職員及びPOによる現地調査(随時)
- PMDAによる出張相談(24年8月宮城、9月岩手において開催)
- 医療機器開発セミナー(平成24年8月宮城、9月岩手、平成25年2月岩手、宮城において開催)
- 事業成果を周知するためのシンポジウム(平成24年12月宮城において合同開催)
- 評価会議(平成25年2月岩手、宮城において開催)

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. 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. 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) 「理念」及び「使命」の制定

(2) 「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(年9回)の開催

(3) プロジェクトチーム制による機動的な研究体制

(4) 内部統制、ガバナンスの強化

1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント(1)「理念」及び「使命」の制定

医薬基盤研究所「理念」及び「使命」の制定

医薬基盤研究所が追い求めていく目標について明文化し、研究所で業務に従事する上で重要な考え方の共有を促進。

策定に当たって
の考え方

理念 組織が永続的に事業を展開する上で追い求め続ける姿、理想像、価値観

使命 「理念」を具体化するための基本的な方針
(「理念」にある3つのキーワードに符号するかたちで表現)

【理念】

創る、つなぐ、かなえる
～創薬イノベーションを通じて未来を拓く～

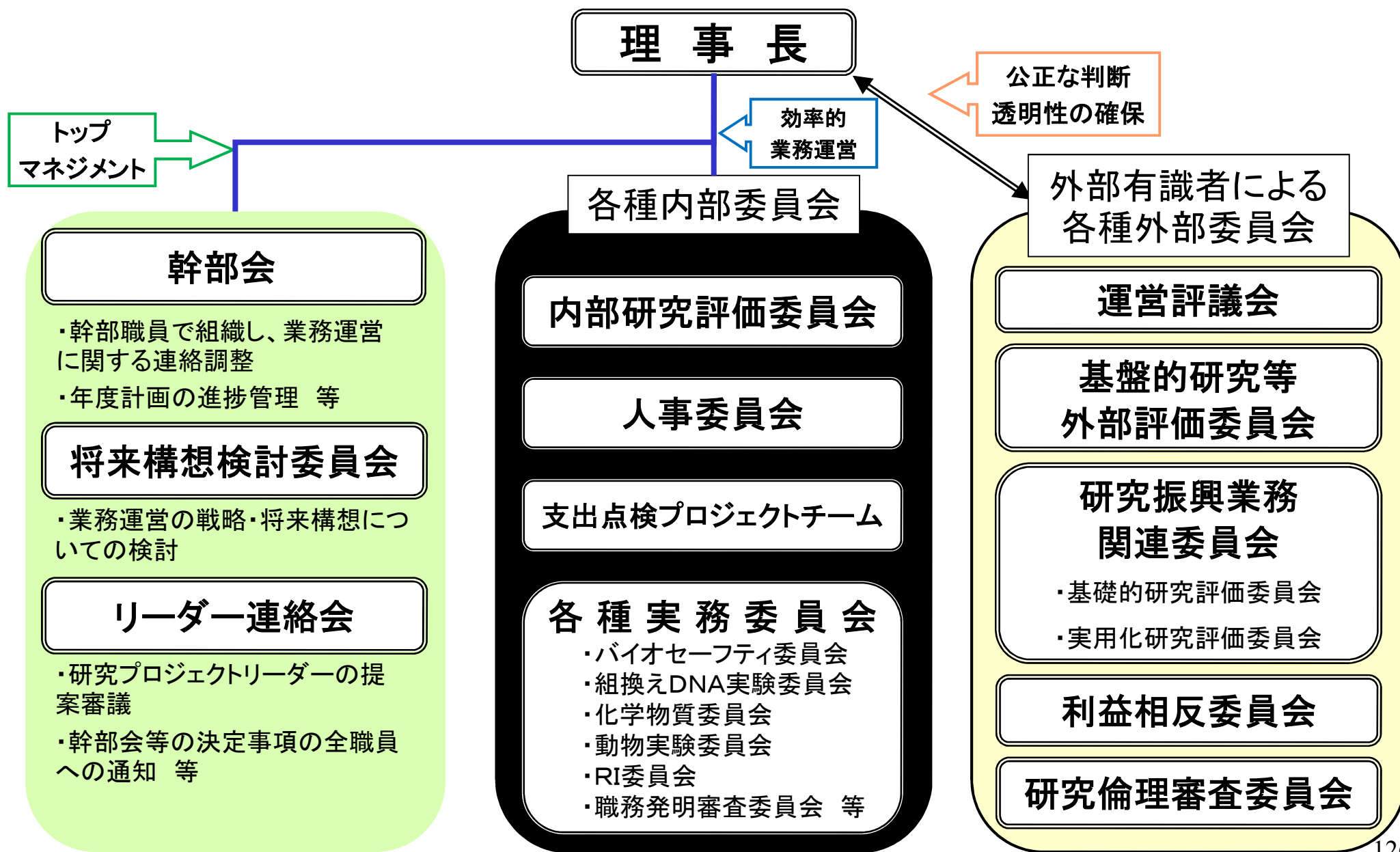
【使命】

- 革新に挑戦し、最先端の創薬科学研究により、知識と技術を創造します
- アcademiaと産業界、日本と世界をつなぐ英知の架け橋となります
- 難病を含め さまざまな患者や家族の願いをかなえる研究開発を推進します

医薬基盤研究所

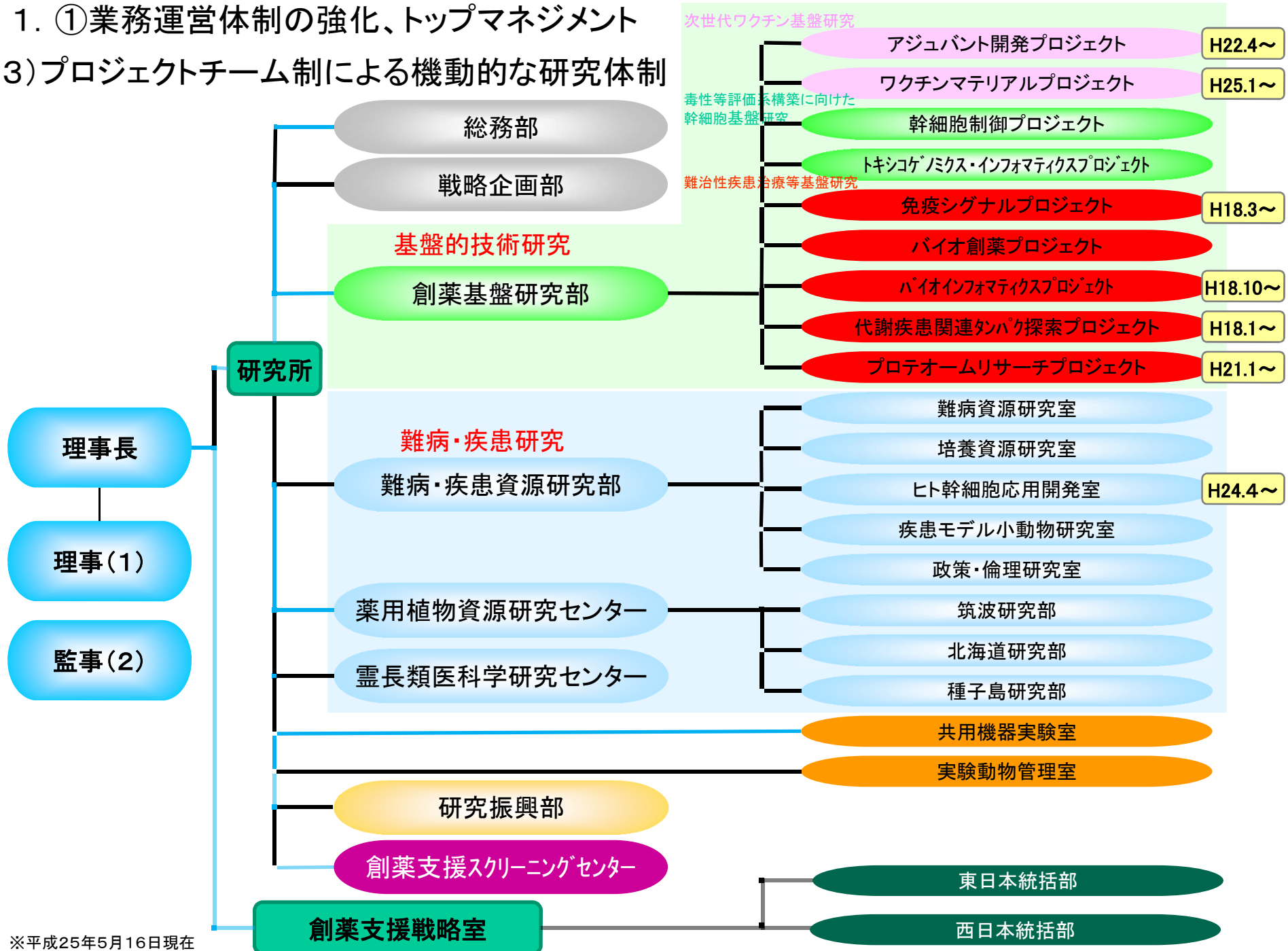
1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント(2)「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(年9回)の開催

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

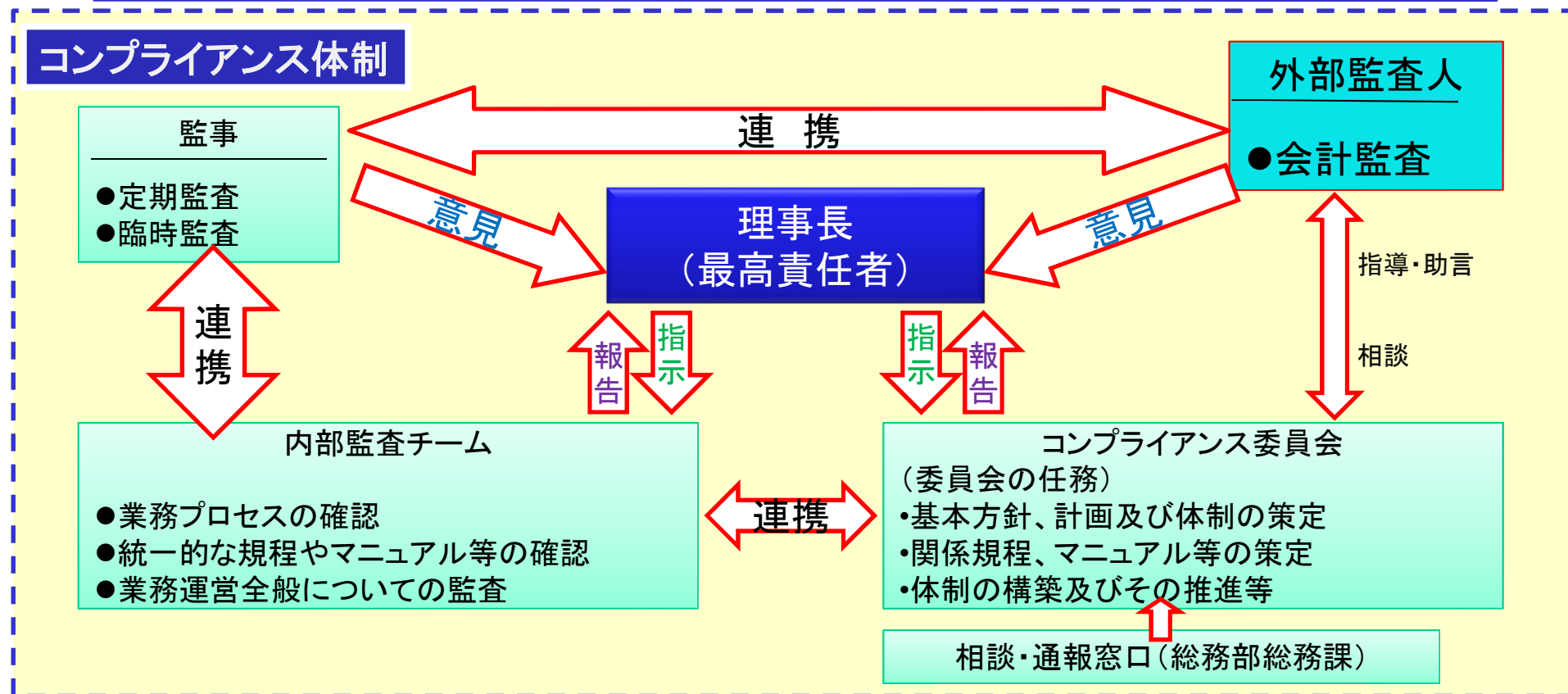
(3)プロジェクトチーム制による機動的な研究体制



※平成25年5月16日現在

1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント
 (4)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)

・昨年度大阪本所で実施したコンプライアンス啓発のための研修を、24年度においては、霊長類医科学研究センター及び薬用植物資源研究センター(筑波研究部)の職員を対象に実施

- 【研修内容】 ○基盤研におけるサービス遵守事項
 ○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25年2月18日

2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

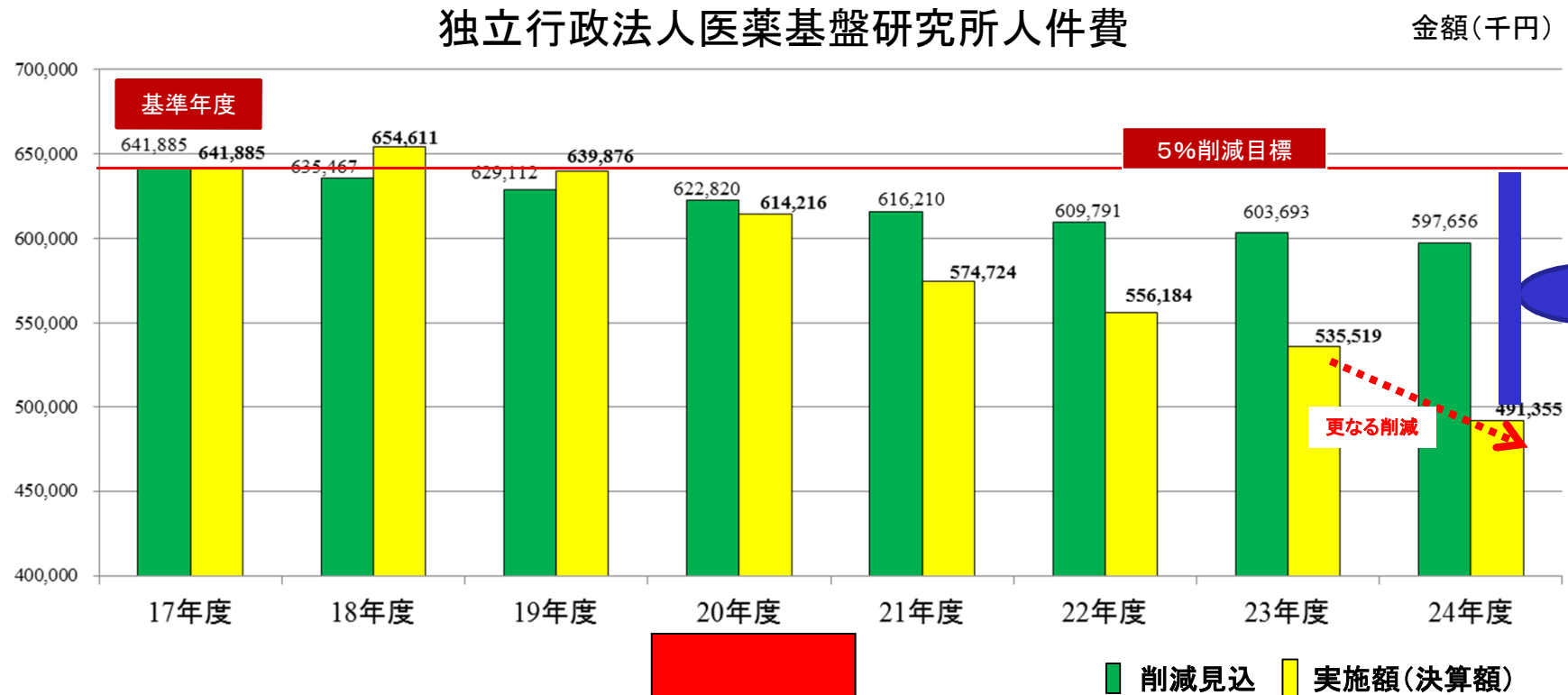
- ① 人件費の抑制（総人件費改革の取組、適正な給与水準）
- ② 無駄な支出削減のための取組
 - ・ 職員の意識改革（人事評価への反映、「アイデアボックス」の設置）
 - ・ 理事長を長とする「支出点検プロジェクトチーム」による組織的な削減の取組

2. ②人件費の抑制(1)総人件費改革への取組

＜平成24年度実績＞
支給総額は基準年度と比較して**23.5%**の減少

平成17年度決算額(641,885千円)
↓150,530千円
平成24年度決算額(491,355千円)

減少



平成24年度においても引き続き順調に削減を達成

国家公務員の給与の改定及び臨時特例に関する法律に基づく国家公務員の給与見直しに関連した減額措置を実施

*「総人件費改革」とは、「行政改革の重要方針」(平成17年12月24日閣議決定)に基づく総人件費改革の取組を踏まえた人件費の削減額
*「支給総額」とは、常勤役職員に支給された報酬、給与、賞与、その他の手当額の合計(総人件費改革の対象経費)

2. 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对国家公務員(行政職(一)) 109.5 (研究職) 93.7

☆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102.8

对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)140,981人(「平成24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

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 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

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）
- ・ 大阪大学がボストン大学の協力の下実施したMOT短期コース（G-TEC）に職員を派遣
- ・ 専門医によるメンタルヘルス研修を実施
- ・ つくば研究部の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23年度の業績評価を踏まえ、平成24年度賞与において反映

職員の採用状況

○人事委員会による中立・公正な選考

(1) 研究員の採用

任期付研究員の採用

新プロジェクトの立ち上げに伴う選考
(創薬基盤研究部)

ワクチンマテリアルプロジェクト



(2) 創薬支援戦略室の設置に伴う人材獲得

任期付職員として採用

統括部長 → 任期5年

コーディネーター → 任期3年

今年度も引き続き採用を行っていく予定

○テニユア制の導入

- ・現中期計画(平成22年度～平成26年度)中において導入が必要
- ・平成24年度からプロジェクトリーダークラスを対象にテニユア制を導入
- ・平成24年度においては2名がテニユアへ移行
- ・今後、研究員のテニユア制について引き続き要件等整理していく予定

常勤職員数

	実績		当初計画
	平成17年度当初	平成24年度末	
理事長	1	1	1
事務職	29	28	33
研究職 (うち任期付研究職)	41 (3)	43 (21)	53
技術専門員	8	7	8
計	79	79	95

(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E S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