

平成26年度業務実績概要資料

目次

| | |
|--|-----|
| 独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図 | 1 |
| (平成26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 | 17 |
| (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 | 158 |
| (個別的事項 2 : 研究開発振興) | |
| Part 4. 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 | 217 |
| (個別的事項 3 : 創薬支援) | |
| Part 5. 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 | 229 |

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
(医薬基盤研究所分)

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えて、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

創薬支援
Part 4

適切な業務運営の
ための組織・予算
Part 1&5

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

アカデミア等の優れた基礎研究の成果を医薬品としての実用化につなげるための支援

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)

A. 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

A. 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

評価項目
1

A. 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

自己評定 S

数値
目標

- ・講演会やシンポジウムを複数回開催し、一般公開を年1回以上開催する。
- ・生物資源研究部各研究室、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において研究者等に対し、専門的技術・知識を伝達する生物資源利用講習会を年1回以上実施する。
- ・合計100報以上の査読付き論文を科学ジャーナル等論文誌に掲載する。

(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創薬支援戦略室の運営・推進

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

(2) 研究成果の普及及びその促進

①研究所の研究・業務成果等の広報

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

創薬支援戦略室の運営・推進

- 我が国のアカデミアの優れた研究成果を医薬品として実用化するために、基盤研、理研、産総研を中心に構成する平成25年5月に設置された**オールジャパンの創薬支援体制「創薬支援ネットワーク」**の**本部機能を担う創薬支援戦略室**において、医薬品の実用化に向けた切れ目無い支援を実施した。
- また、創薬支援ネットワークの一環として、**抗体・人工核酸・薬用植物専門の創薬支援スクリーニングセンター(抗体スクリーニングプロジェクト、人工核酸スクリーニングプロジェクト)**において、創薬支援戦略室等との密接な連携の下で、アカデミアへの技術支援を行った。
- 本取り組みを推進するため、産学官連携**の下、以下のシンポジウムを開催した。

- **公開シンポジウム「オールジャパンでの創薬支援 創薬立国日本に向けて」**

開催日時:平成27年1月16日

主催:医薬基盤研究所、理化学研究所、産業技術総合研究所、日本医療研究開発機構設立委員会

後援:健康・医療戦略推進本部、内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省、大阪府

日本製薬団体連合会、日本製薬工業協会、大阪医薬品協会、関西経済連合会、大阪商工会議所

参加者数:363名

- **彩都産学官連携フォーラム2015**

開催日時:平成27年1月20日、21日

主催:医薬基盤研究所、大阪府、大阪医薬品協会、彩都建設推進協議会、千里ライフサイエンス振興財団

後援:内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省

協賛:日本製薬工業協会、ヒューマンサイエンス振興財団、大阪府薬剤師会、日本政策金融公庫 他

参加者数:433名



A. 1. (1) ②研究業務の外部評価の実施

評価の視点 研究所内外の意見を広く吸収し、研究所の重点事業を決定、推進するための予算・人員等の配分を行っているか。

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: 14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

基盤的研究分科会

生物資源研究分科会

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)

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: 14名(学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等)

基盤的研究

創薬基盤研究部

- アジュバント開発プロジェクト H22.4~
- ワクチンマテリアルプロジェクト H25.1~
- 幹細胞制御プロジェクト
- トキシゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
- 免疫シグナルプロジェクト H18.3~
- バイオ創薬プロジェクト
- バイオインフォマティクスプロジェクト H18.10~
- 代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト H18.1~
- プロテオームリサーチプロジェクト H21.1~
- 細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト H26.4~

・研究費の追加交付
 ・プロジェクトの必要性検討

生物資源研究

難病・疾患資源研究部

- 難病資源研究室
- 培養資源研究室
- ヒト幹細胞応用開発室 H24.4~
- 疾患モデル小動物研究室
- 政策・倫理研究室
- 難治性疾患治療開発・支援室 H26.4~

薬用植物資源研究センター

霊長類医科学研究センター

A. 1. (1)③研究所内の各部門間での連携

評価の視点 所内各部門間の連携を促進するための手段を講じ、有効に機能しているか。

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」

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26年12月19日

【実施場所】大阪府内

傍聴者は随時参加可能。

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」

各研究プロジェクト等における平成26年度の研究成果・業務実績についてリーダーが発表。

【実施回数】7回

【実施場所】大阪本所内

傍聴者は随時参加可能。

研究所内の情報交換を進めるとともに研究者の連携を図る。

○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しており、平成26年度も所内研究発表会等を通じて活発な交流を進め、所内連携をさらに促進した。

＜平成26年度の所内共同研究の例＞

- ・ヒトES細胞からマスト細胞様細胞への分化誘導法に関する研究(幹細胞制御プロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト)
- ・アジュバント安全性評価データベースの構築研究
(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、バイオインフォマティクスプロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト、霊長類医科学研究センター)
- ・ワクチンデリバリー・アジュバントに関する研究
(ワクチンマテリアルプロジェクト、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、バイオインフォマティクスプロジェクト)

A. 1. (1)③研究所内の各部門間での連携

評価の 視点

所内各部門間の連携を促進するための手段を講じ、有効に機能しているか。

○情報交換・共有の強化

テレビ会議システムの積極的活用

本所(大阪)、支所間(茨木、北海道、大阪、東京)で使用(支所同士の使用も可能)

- ・よりスムーズな動作環境で利便性が向上
- ・本所(大阪)、薬用植物資源研究センター(茨城、北海道)、霊長類医科学研究センター(茨城)、創薬支援戦略室(大阪、東京)での本支所間での会議等にも積極的に活用



1. (2)①研究所の研究・業務成果等の広報、②講演会、シンポジウム、一般公開の開催

評価の 視点

・講演会、一般公開等が適切に実施されているか。また、参加者数やその満足度はどの程度か。

北海道名寄市と共催で薬用植物フォーラム・薬用植物観察会を開催

北海道名寄市と共催で薬用植物フォーラムを開催し、薬用植物に関連する研究者、企業及び生産者など**142名**が来場した。



フォーラム翌日に薬用植物観察会を開催し、**119名**が参加

名寄市と共同研究

7月11日に名寄市と共同研究契約を締結。
自治体と連携して、薬用植物の国内栽培の基盤を整備する取組を進めている。



共同研究契約締結式
左:米田理事長、右:加藤名寄市長

A. 1. (2) ② 講演会、シンポジウム、一般公開の開催

評価の 視点

講演会、一般公開等を実施し、参加者の満足度に関するアンケート調査を実施しているか。

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
- ・平成25年度 1,227名
- ・平成26年度 1,391名

近年1,000名
以上が来場

過去最高

彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者

- ・平成21年度 72%
- ・平成22年度 62%
- ・平成23年度 73%
- ・平成24年度 76%
- ・平成25年度 70%
- ・平成26年度 88%

7~8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:17企画)

犯人を捜せ！
~DNA鑑定の原理~



各イベントの印象度「よい」が99%
(アンケート結果より)



ロボット抽選大会

○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

→216名が来場(平成25年度:136名)

○種子島薬用植物資源研究センター一般公開

→78名が来場(平成25年度:49名)

○各種学術フォーラム・シンポジウムの開催

→5件開催し、のべ1,052名が来場(平成25年度:7件、1,409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。

A. 1. (2)③論文投稿・学会、シンポジウム等での研究発表

評価の視点

科学ジャーナル等に掲載された論文の数、質が高い水準にあり、国内・海外において国際会議、シンポジウム等の発表を行っているか。また、特許権の積極的な出願・取得などの取り組みが講じられ、着実に進展しているか。

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報以上

平成26年度 査読付論文掲載数※

※印刷中・投稿中の論文は含まない。

112報 (25年度: 106報)

うち、インパクトファクター2以上の論文: **88報**

(参考) その他、査読無し論文(総説等)掲載数 **65報** (平成25年度: 69報)

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

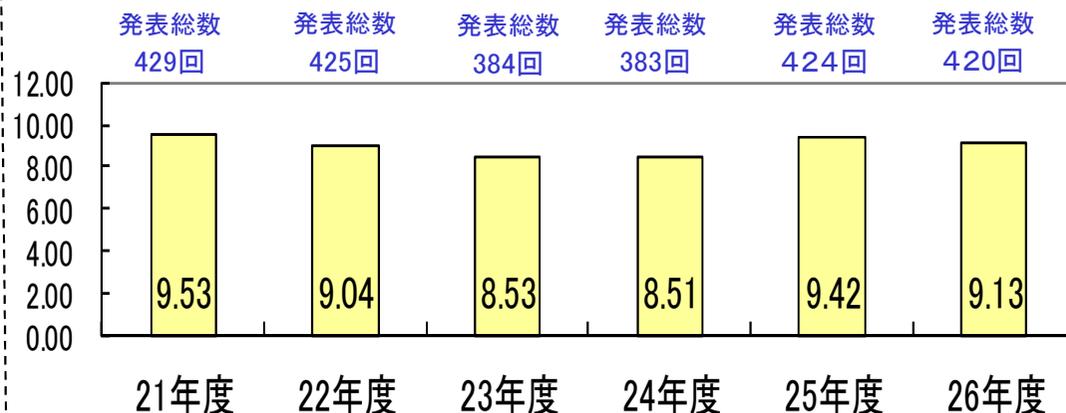
平成26年度 学会・シンポジウム等発表数※

※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。

・国際学会 **111回**

・国内学会 **309回** 合計: **420回**

研究員(常勤)一人当たり 学会等発表数

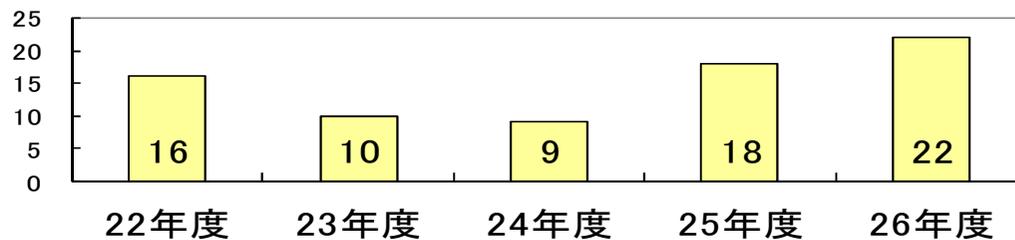


特許出願

中期計画 → 30件(5年間の累計)以上

・平成26年度 特許出願: **22件**

(5年間の累計: **75件**)



評価項目
2

A. 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

自己評価 A

① 民間企業等との共同研究等の推進

- ・次世代アジュバント研究会
- ・創薬等モデル動物研究プロジェクト

② NMR施設等の外部利用の推進

- ・NMR装置（成果非公開型外部利用）

LC-MS-NMR装置：20日、時間利用5時間

NMR単体：10日

- ・NMR装置（成果公開型外部利用）

NMR単体：8日、時間利用7時間

A. 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

評価の 視点

大学、民間企業等との共同研究、受託研究等の件数や規模はどの程度か。

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、下表のとおり実施している。

| 区分 | 平成25年度 | | 平成26年度 | |
|-------|--------|---------|--------|-----------|
| | 件数 | 金額(千円) | 件数 | 金額(千円) |
| 共同研究 | 37 | 246,247 | 46 | 210,311 |
| 受託研究 | 20 | 217,469 | 20 | 1,306,781 |
| 奨励寄附金 | 9 | 17,800 | 4 | 46,500 |
| 合計 | 66 | 481,516 | 70 | 1,563,592 |

A. 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

評価の 視点

最先端の研究開発に必要な環境整備、連携大学院の取り組みは進捗しているか。

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

・医薬品等の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、細胞核輸送ダイナミクスの各プロジェクト

評価項目
3

A. 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

自己評価 A

評価の
視点

研究不正や研究費の不正使用の防止策について、関係規程に基いた運用を適切に実施し、コンプライアンス、倫理の保持等に向けた取組みを行っているか。また、人事評価制度の活用により、職員の無駄削減等への取組が図られているか。

(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組み)平成25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、契約解除を規定する等

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

A. 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

- ・倫理の保持、セクハラ・パワハラ防止、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

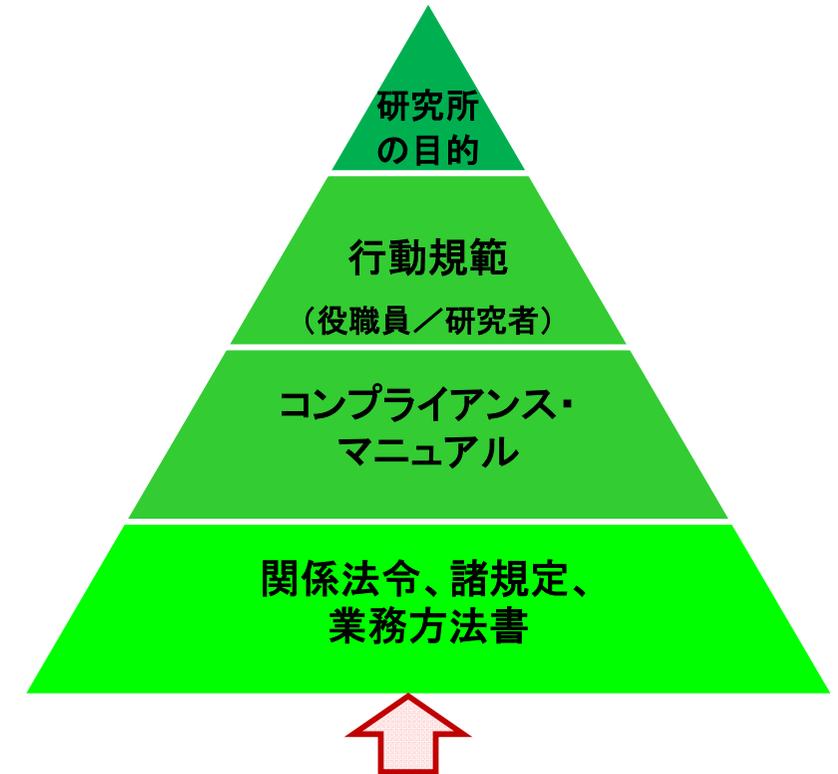
- ・全体的事項：社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
- ・その他：倫理規程、兼業規程の遵守、利益相反行為の禁止、株式取引、情報管理 等

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

- 幹部会、リーダー連絡会における議論を踏まえたマニュアル等の制定により、所内で徹底を図る
- 日頃からの顔の見える関係によるガバナンスの確保



「パワー・ハラスメントの防止に関する規程」を整備

(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

(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

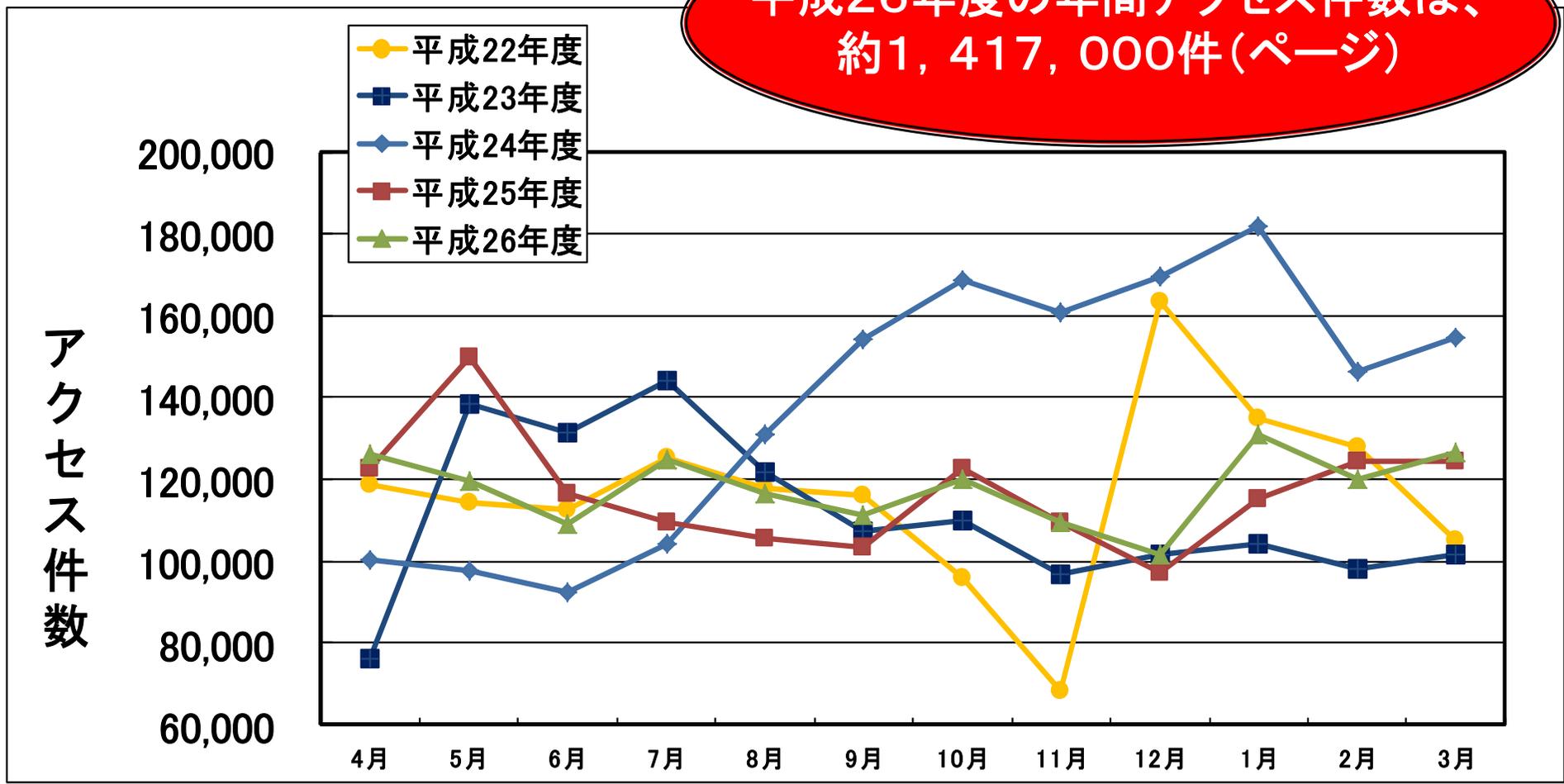
- ① ホームページのアクセス数

約142万ページ

- 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) 45か所の委託研究先の現地調査等
- ④ 外部資金の執行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

ホームページアクセス件数の推移

平成26年度の年間アクセス件数は、
約1,417,000件(ページ)



Part 2

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

1. 基盤的技術研究

(1) 次世代ワクチンの研究開発

- ・アジュバント開発プロジェクト
- ・ワクチンマテリアルプロジェクト

(2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

- ・幹細胞制御プロジェクト

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

- ・プロテオームリサーチプロジェクト
- ・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
- ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- ・細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト
- ・創薬スクリーニングプロジェクト
- ・免疫シグナルプロジェクト

2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

- ・難病資源研究室
- ・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

B. 1. 基盤的技術研究

(1) 次世代ワクチンの研究開発

- アジュバント開発プロジェクト
- ワクチンマテリアルプロジェクト

評価の
視点

創薬の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。新興・再興感染症に対処できる次世代ワクチン及びその免疫反応増強剤(アジュバント)の開発並びにそれらの投与法の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア)次世代ワクチン及びその投与法の研究

- ・144種類のインフルエンザウイルスワクチン株ストックにより高病原性鳥インフルエンザH7N9に対する防御効果を確認した。
- ・インフルエンザウイルスに広く感染抑制、防御能力を示す核酸医薬を同定した。

(イ)自然免疫・獲得免疫機構を利用した免疫増強剤(アジュバント)の開発

①免疫増強剤(アジュバント)の開発

- ・マラリアワクチンにおける新規核酸アジュバントの医師主導治験を終了した。第2世代のDDS機能付核酸アジュバントの開発に成功し、特許取得、大手製薬企業、JSTとの共同開発を開始した。
- ・平成26年度は8回目の「次世代アジュバント研究会」を開催し、産学官のアジュバント開発研究の促進を行った。また、ワクチン、アジュバント研究や審査行政に関する各種講演、総説執筆、本の発行、ガイドライン作成を行った。PMDAの科学委員会、WHOによるアジュバント添加ワクチンの非臨床ガイドライン作成に携わった。

②ワクチンアジュバントの免疫学的解析

- ・ナノ粒子アジュバントに加え新規の非粒子、水溶性を含めた新規アジュバントを20種以上同定した。アジュバントによる生体反応をマウス、ラットを用いて投与後の各種遺伝子発現解析を検討し、国内外で臨床開発が進む各種アジュバントの作用機序解明に成功した。

③免疫制御機構の解明

- ・腸内細菌に関する研究として、自然リンパ球を介した上皮細胞の糖鎖修飾制御と生体防御の関連を世界で初めて発見し、ウエルシュ菌毒素C末断片をワクチンデリバリーに用いた経鼻肺炎球菌ワクチンの有効性を見いだした。
- ・パーム油及びパーム油に多く含まれるパルミチン酸を介した腸管IgA産生増強作用を世界で初めて報告し、亜麻仁油の持つ腸管アレルギー抑制効果を見出し、新規の内因性抗アレルギー性脂質メディエーターの同定と共に報告した。
- ・ビタミンA依存的マスト細胞活性化制御機構と皮膚炎との関連を世界で初めて見いだした。

アジュバント開発プロジェクト

(ワクチンに欠かせない「アジュバントの開発」)

•創薬を実践する研究機能

– ワクチンアジュバント開発研究を遂行する。

- アジュバントに関する基礎研究
- 核酸アジュバントの開発、医師主導型治験
- 次世代アジュバントの開発

•創薬を支援する研究機能

– ワクチン、アジュバントの有効性、安全性の向上を目指した活動を行う。

- アジュバントデータベースプロジェクト
- ガイドライン作成
- 国際連携、アウトリーチ活動

・アジュバント

アジュバント(Adjuvanto)とは、ラテン語の「助ける」という言葉を語源に持ち、ワクチンと一緒に投与して、その効果(免疫原性)を増強する目的で使用される物質(因子)の総称。80年以上も前から使用されており、多くのワクチンに添加されているが、その有効性及び安全性に関する有効な指標は未開拓である。

基盤研初産学AROによる日本初の 核酸アジュバント入りマラリアワクチン治験を終了

平成26年度までの成果

- ・アカデミア治験チーム(Academic Research Organization:ARO)を大阪大学医学部附属病院、大阪大学微生物病研究所、バイオベンチャーのジーンデザイン等と構築
- ・核酸アジュバントを抗原に添加し、免疫応答を高めた次世代マラリアワクチンの臨床試験であり、平成26年度に第I相医師主導型治験を終了した。
- ・阪大病院では初の健常人に対する医師主導型治験

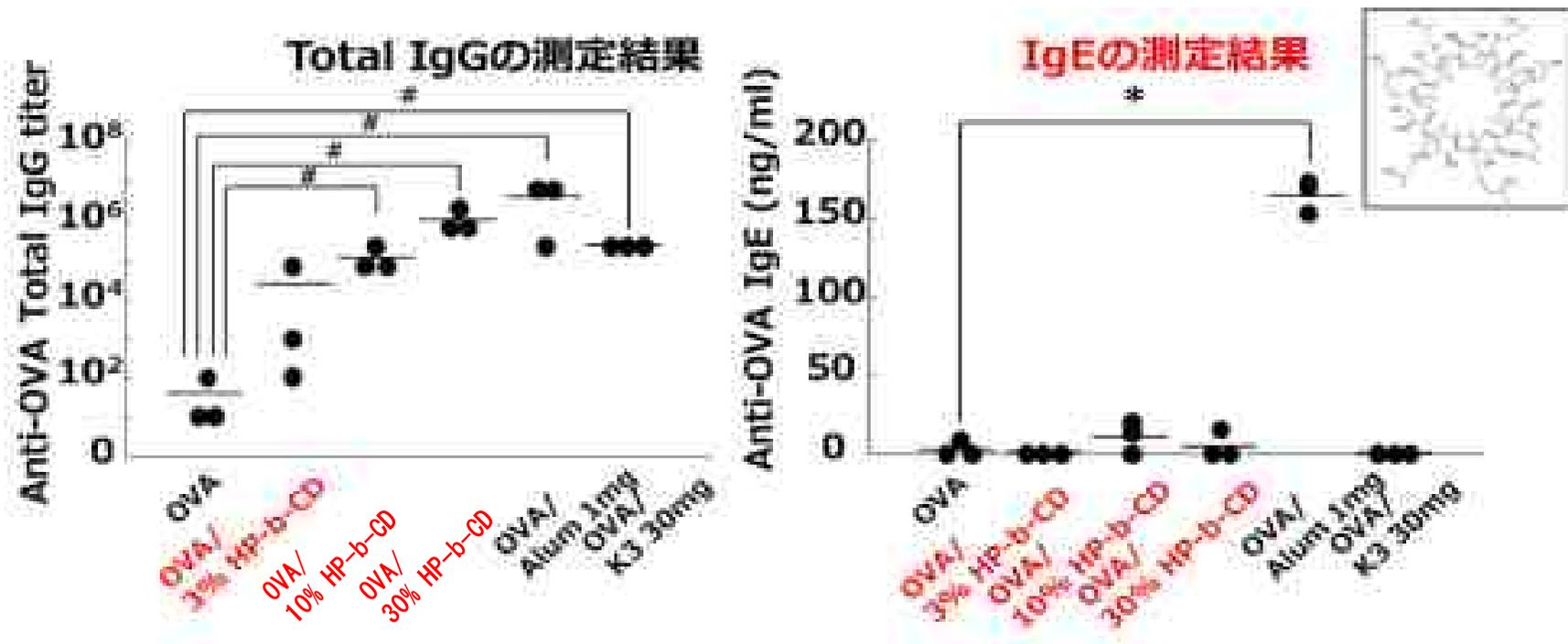
今後の計画

上記の結果は、安全性が示されると共に、抗原単独に比べて約3～5倍の抗体価の上昇を見た。

今後は、誘導抗体の抗体価、IgGサブクラス、エピトープ認識、サイトカインの誘導及びマラリア原虫に対する効果などの解析を行い、高次臨床試験を目指す。

安全性の高い添加剤が アジュバントになることを発見 シクロデキストリン (Hydroxypropyl- β -CD)

Hydroxypropyl- β -CDはアラムアジュバント (Alum) と同等のIgG能を持つが、アラムの副作用でもあるIgEの産生誘導が低い



“大阪科学賞受賞”

本プロジェクトの石井健 プロジェクトリーダーが
「ワクチンアジュバントのメカニズムとその臨床応用」
を業績として
“第32回（平成26年度）大阪科学賞”を受賞！

【大阪科学賞とは？】

大阪科学賞は、創造的科学技术の振興を図り、21世紀の新たな発展と明日の人類社会に貢献することを目的として、科学技术の研究・開発に貢献した方に対して贈られるものです。

【平成26年度大阪科学賞受賞者数】

2014年：2人（累計64人）

弊所ホームページでも公開中！

→<http://www.nibio.go.jp/news/2014/09/001079.html>

B. 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

- 幹細胞制御プロジェクト

評価の
視点

創薬等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。創薬等に関する研究の加速化を目指し、幹細胞の分化誘導系及びトキシコゲノミクス手法を利用し、毒性等の評価系の構築に向けた基盤的研究が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 幹細胞の効率的分化誘導法の開発と培養環境整備開発研究

- ① ヒト ES/iPS 細胞由来マスト細胞様細胞に Wnt を作用させることにより、マスト細胞をより成熟化できることが明らかとなった。また、骨髄由来マスト細胞に適切なサイトカインを作用させることで、粘膜型マスト細胞および結合組織型マスト細胞様細胞をそれぞれ分化誘導可能であることが示された。さらに、本分化誘導法により得られた細胞を用いて RNA-seq 解析を行った結果、各々のマスト細胞特異的に発現する遺伝子が複数同定された。
- ② 細胞表面分子 CAR は FIK1 陽性中胚葉細胞に混在する血液細胞と心筋細胞を分離可能な新規細胞表面マーカーであり、特に心筋細胞に関しては、良く知られた表面マーカーである PDGFRa よりも精度の良い分離を可能とする有用なマーカーであることが示された。
- ③ ヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞の作製にあたり、全ての工程を無血清・無フィーダー細胞条件下で行うことが可能となり、脳血管内皮細胞の作製効率と再現性に影響を与える要因をほぼ取り除くことに成功した。本細胞の作製法は in vitro 血液-脳関門モデルを構築するための基盤技術となり得る。

(イ) 医薬品の毒性等の評価系において設定するエンドポイントに関する研究

- ① 薬物の有効性・毒性評価系研究に資する細胞として、ヒトES/iPS細胞などの内胚葉への分化嗜好性評価法の開発の検証を行った。従来法による自発的分化能評価法は肝細胞への分化誘導効率とはっきりとした相関は認められなかったが、開発した方法により予測した内胚葉分化嗜好性と肝細胞への分化効率に相関が認められ、ヒトES/iPS細胞の評価方法として活用できることを確認した。
- ② ヒトES/iPS細胞などから分化誘導した肝幹細胞増殖用の培地を開発し、同培地で培養、凍結、解凍した細胞の導管への分化能を確認した。

幹細胞の効率的分化と培養環境の整備

幹細胞を免疫細胞や血管内皮細胞などの機能細胞へ、効率よく分化誘導する技術を開発している。さらに、分化誘導した細胞を利用して薬効・毒性スクリーニング系や新規in vitro疾患モデルを開発することを目指している。



新薬の毒性評価

ヒト iPS 細胞を利用した薬物毒性評価系としては、心毒性や神経毒性等々を評価する系の開発が精力的に行われている。

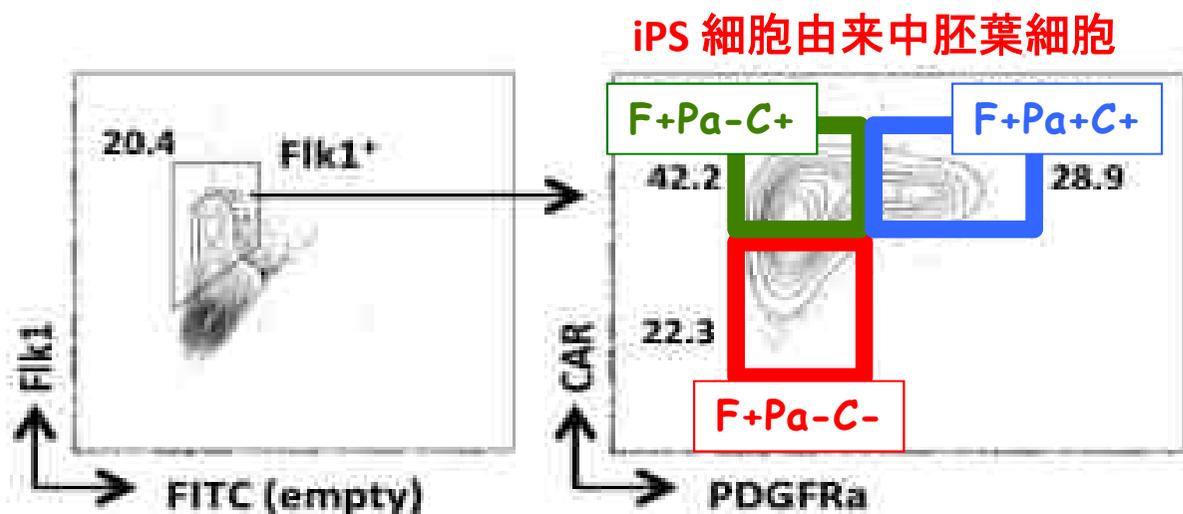
＜従来のヒト iPS 細胞を用いた毒性評価系の問題点＞

- ・心毒性評価系では、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の純度が低く、ロット差が大きい。
- ・神経毒性評価系では、薬物が血液から脳へと移行する過程(脳内移行性)を全く反映できておらず、正確な毒性を評価しているとはいえない。

＜本プロジェクトの独自性＞

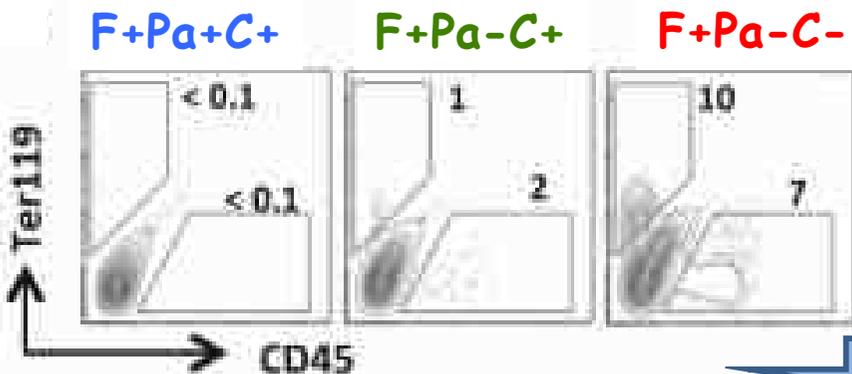
- ・より早期の段階(中胚葉)で、心筋細胞になるポテンシャルを持った細胞の分離に成功した。
- ・薬物の脳内移行性までも包括した全く新しい神経毒性評価系を構築する基盤技術を開発した。
- ・生体から得ることの難しいマスト細胞をiPS細胞から分化誘導することを試みる。

PDGF 受容体 (Pa) と細胞接着分子 CAR (C) の発現を指標とした
iPS 細胞由来中胚葉 (Fik1 (F)+)細胞における心筋前駆細胞と血液前駆細胞の分離

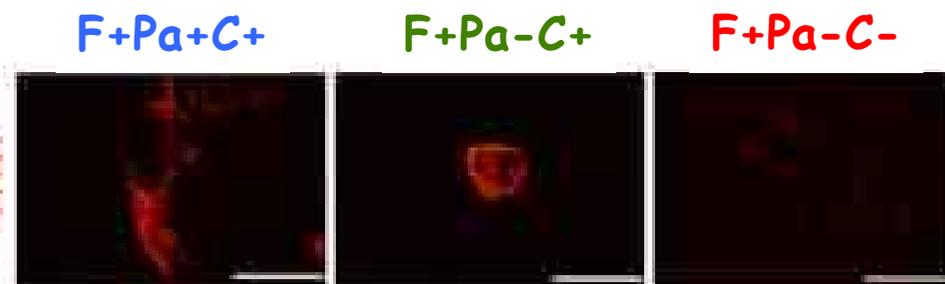


iPS 細胞由来中胚葉細胞は、Pa と CAR の発現を指標として、F+Pa+C⁺ 細胞画分、F+Pa-C⁺ 細胞画分、F+Pa-C⁻ 細胞画分の3つに分離されることが明らかとなった。

血液細胞マーカーの発現



心筋細胞マーカーの発現

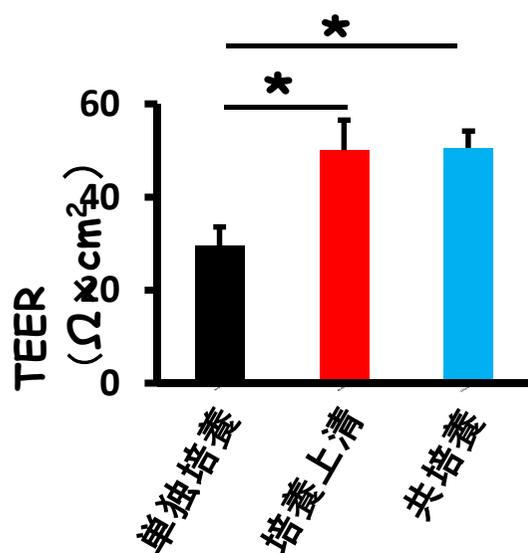


細胞接着分子 CAR は iPS 細胞由来 Fik1 陽性中胚葉細胞に混在する血液細胞と心筋細胞を分離することができる新規細胞表面マーカーであり、特に心筋細胞に関しては、既存の Pa よりも精度の良い分離を可能とする有用なマーカーであることが示された。

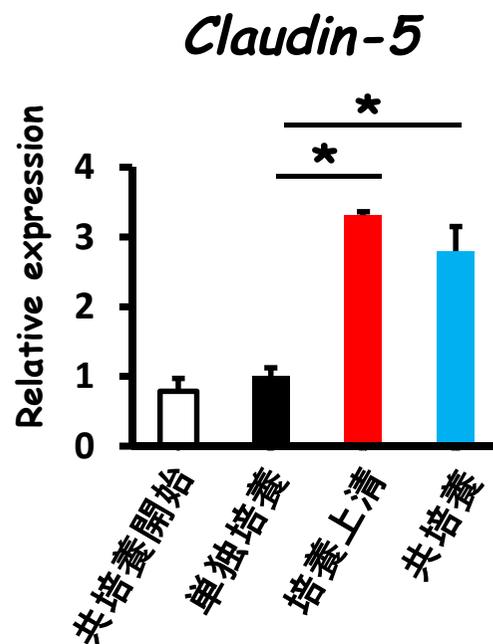
グリオーマ細胞培養上清を用いたヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞の脳血管内皮細胞への成熟化誘導

C6 グリオーマ 細胞培養上清を用いた培養により、ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞が脳血管内皮細胞の特徴である強固なタイトジャンクションを形成するかどうか検討した。

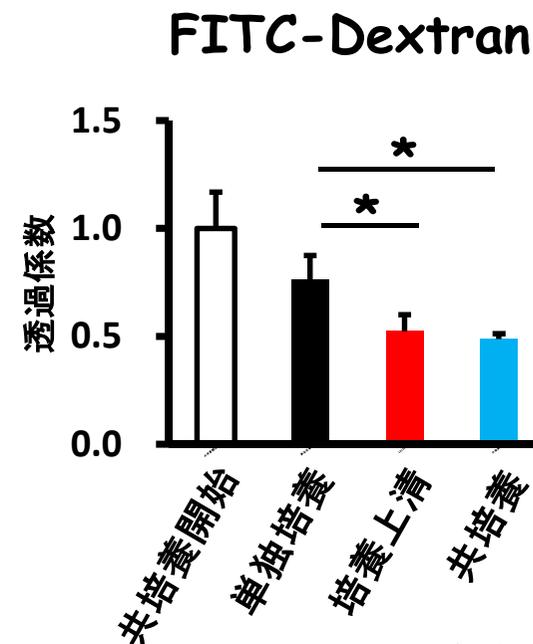
TEER測定



遺伝子発現解析



物質透過性の測定



* $p < 0.05$

ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞を C6 グリオーマ細胞培養上清を用いて培養することにより、C6 細胞と共培養した場合と同様に、タイトジャンクション形成が促進されることが明らかとなった。したがって、ヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞の作製にあたり、全ての工程を無血清・無フィーダー細胞条件下で行うことが可能となった。

由来の異なるヒト iPS 細胞を用いたマスト細胞への 分化誘導効率の違い

iPS 細胞が由来する元細胞の情報を記憶しているのか、皮膚由来iPS細胞(201B7)と血液細胞(T細胞)由来iPS細胞(NEPB)を用いて検討した。

(胚様体)

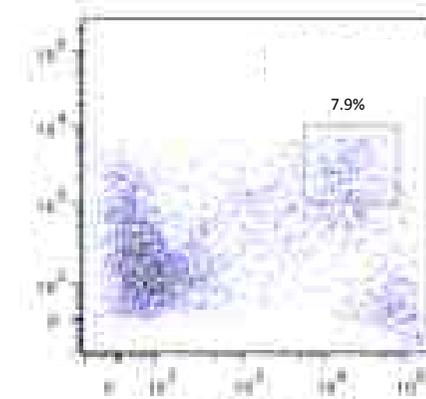
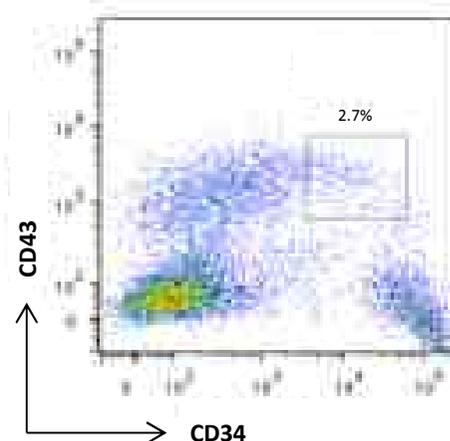
201B7

NEPB #22



201B7

NEPB #22



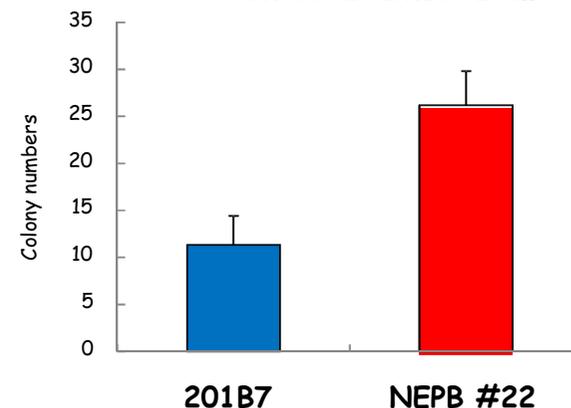
iPS 細胞由来
血液前駆細胞



IL-6, IL-3, SCF



メチルセルロース培地



血液細胞由来 iPS 細胞は皮膚由来 iPS 細胞と比較し、血液前駆細胞およびマスト細胞様細胞への分化誘導効率が高いことが示され、薬物免疫毒性を in vitro で評価するための基盤技術になるものと期待される。

B. 1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

- プロテオームリサーチプロジェクト
- 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
- バイオインフォマティクスプロジェクト
- 細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト
- 免疫シグナルプロジェクト

評価の
視点

創薬等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。的確な診断法や有効な治療法等が必要とされている難病等について、分子病態の解明、画期的な診断や治療に資する医薬品等の開発及び関連する基盤的技術の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 難病等に対する新規バイオマーカーの探索・同定など、正確かつ有効な診断、治療を実現するための基盤研究

- ① 平成26年度は、血中APL1b定量の実用化を目指して、大学病院や市中病院の検査部や臨床検査会社でも測定可能な系を開発するため、これまでは数百nL/minレベルの超低流速のLC-MSを用いた約1時間の測定が必要であったが、今回我々は、0.5mL/minの流速・5分の測定で、これまでとほぼ同等の感度を実現することに成功した。さらに、前処理法の簡易化のために、従来法に比べ、バックグラウンドが低く、感度(S/N比)が10-20倍のAPL1bに対するモノクローナル抗体を作製した。
- ② 平成25年度までに大腸がん組織を用いて同定・検証した大腸がんバイオマーカー候補膜タンパク質44種類のうち、20種類のタンパク質を血清中のエクソソームで検出・定量できた。そのうち3種類は、健常人や転移のない大腸がん患者に比べ、転移のある大腸がん患者血清中で有意に発現増大が認められ、この3種類のタンパク質が大腸がん転移診断マーカーとなることを見出した。これらの有望なマーカー候補タンパク質について、企業と共同でELISA測定キットを作製し、特許出願を行った。
- ③ タカクマムラサキという希少種で虚血性疾患及び臓器保護に有効な抗酸化作用を示す低分子化合物を同定し、その化合物がNRF-2を活性化させ、肺の虚血性疾患に有効であることを見出した。
- ④ TargetMine統合データウェアハウスを疾患、医薬品、メカニズムの3領域で拡充し、より一般的な創薬支援のためのデータ解析プラットフォームを構築した。これをアルツハイマー病の病態理解や治療に向けた遺伝子ネットワーク解析に応用し、アミロイド前駆体タンパク質の分解制御と糖尿病とを関連付ける新規のメカニズムを提唱した。
- ⑤ アジュバントの安全性と有効性の指標となるバイオマーカー探索の基盤となる統合データベース(アジュバントデータベース)において、ラットとマウスの遺伝子発現データを統合し、データベースの最初のバージョンを完成した。

B. 1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

(イ) 創薬ターゲットの同定及び基盤技術開発などの難病等に対する有効なバイオ医薬等のための基盤研究

- ① 従来のIgG型の抗体医薬よりも優れた治療効果を発揮する次世代型抗体医薬の創製を目的に、標的であるEphA10と、Tリンパ球抗原CD3を同時に認識し、免疫を活性化できる二重特異性抗体(BsAb)を新規デザインし、その有用性を評価した。その結果、従来型の抗EphA10抗体よりも、より少ない投与量で顕著な抗腫瘍効果を発揮するBsAb(EphA10/CD3)の創製に成功した。
- ② 非免疫ファージ抗体ライブラリの品質評価を目的に、14種類の疾患関連分子に対する抗体の取得を試み、全ての各抗原に対して、複数のモノクローナル抗体を迅速(各々約2週間)に取得することができた。スクリーニング系の改良を通じて、医薬品シーズや機能解析ツールとして利用価値の高い、中和抗体やリン酸化ペプチド特異的な抗体が効率良く取得できるようになり、本抗体ライブラリは高品質なものであることが示された。
- ③ 狙った部位やタイミングにおいて機能を発揮することのできる人工核酸の創製を目指し、外部刺激によって可逆的に構造変化可能な人工核酸アナログの開発を行い、開発した人工核酸が光刺激により可逆的に構造変化できることを確認した。また、実用化にかなう核酸アプターの早期創出を目指して、人工核酸を高効率に導入することのできる改変ポリメラーゼの開発を行った。

(ウ) 難病等の分子病態の解明及び分子標的バイオ医薬等による難病等に対する横断的治療法の開発のための基礎研究

- ① TNFR2に選択的に相互作用する新規細胞内アダプター分子APP3を同定するとともに、その細胞内挙動やシグナルカスケードなど、TNFR2を介する特異的作用の分子メカニズムの一端を明らかにした。また、TNFR2の機能に着目した新規自己免疫疾患治療薬の開発を目指し、独自の機能性人工タンパク質創製技術により作製した1型TNF受容体(TNFR1)選択的アンタゴニストとして作用するTNF機能改変体(R1antTNF)の最適化(安定性の向上)、およびTNFR2選択的なアゴニストとして作用するTNF機能改変体の創製に成功した。
- ② LRGについては、引き続き、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の活動性マーカーとして阪大・慶応大消化器内科にて臨床データを収集中であり、PMDAとの対面助言(体外診断用医薬品開発前相談)において、開発の方向性に問題がないことを確認した。また、LRGのKOマウスを用いた機能解析にて、DSS腸炎やブレオマイシン誘導性肺炎などの炎症が生じ難く、LRGが炎症の病態形成に重要な働きを持つ分子であることを明らかにし、抗体を作成中である。
- ③ 悪性胸膜中皮腫に対するSOCS遺伝子治療については、国内企業と共にGMPでのベクター大量精製・品質試験を実施した。また、がんセンター東病院にて、医師主導治験を実施すべく、ベクター封じ込めの管理病室、カルタヘナ申請の準備なども行った。

B. 1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

- プロテオームリサーチプロジェクト
- 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
- バイオインフォマティクスプロジェクト
- 細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト
- 免疫シグナルプロジェクト

難病である炎症性腸疾患の バイオマーカー・抗体医薬品としてのLRG開発

背景

- 潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患には有用な血清バイオマーカーがないことから、新たな血清バイオマーカーが臨床的に求められている。
- また、既存薬剤のTNF- α 阻害抗体の寛解率は43%であり、より有効な治療法の開発が望まれている。

LRGのバイオマーカー としての開発

炎症性腸疾患等のモニタリングに
有用な新規バイオマーカーを開発する

抗体医薬品の開発

炎症性疾患に対して、より有効性の高い治療法を提供する

- LRG

Leucine rich $\alpha 2$ glycoprotein。本プロジェクトリーダーらが同定したIL-6非依存性に発現する急性期タンパク質で、炎症性疾患の活動性が高いときに高値を示す。

- バイオマーカー

正常なプロセスや病的プロセス、あるいは治療に対する薬理的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目（例：炎症の指標としては、一般的にCRP等が測定される）。

- 抗体医薬品

生体内で抗体が抗原を認識するしくみを利用した、抗体を主成分とする医薬品。潰瘍性大腸炎ではTNF- α 阻害抗体等の抗体医薬品が使用される。

LRGのバイオマーカーとしての開発

- 平成26年度は、薬事戦略相談の事前面談を経て、収集したデータを再解析、臨床的有用性を再検討した上で、**PMDAの対面助言を受け、バイオマーカーの開発方針に問題がないことを確認**した。
- 引き続き内視鏡評価による臨床データを収集中であり、平成26年度は約100症例のフォローアップデータを採取、合計150症例を超えるデータを蓄積している。

抗体医薬品の開発

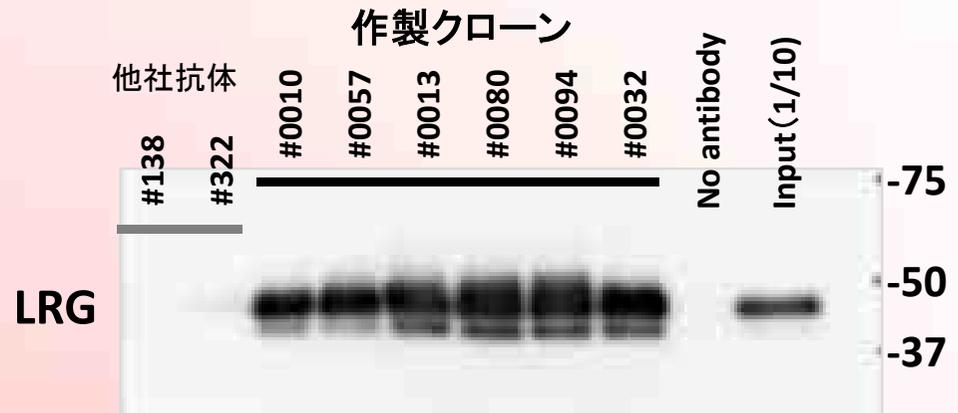
抗LRG阻害抗体のプロトタイプ抗体を作成、現在阻害活性のある抗体を選別中

リコンビナント
LRGをウサギに
免疫し抗体を誘
導



親和性を測定し
て、抗体クローンを
選択=94クローンを
取得

阻害活性を
持つ抗体候
補を選抜、
精製



候補抗体を用いたLRGの免疫沈降実験

今後

- ・バイオマーカー:平成27年度中に臨床性能試験を終了し、申請準備に着手する(国内検査会社と共同開発)
- ・抗体医薬品:平成27年度中に選別した抗体での前臨床試験に着手する(製薬企業と共同開発)

B. 1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

- 創薬スクリーニングプロジェクト

評価の
視点

創薬等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。的確な診断法や有効な治療法等が必要とされている難病等について、分子病態の解明、画期的な診断や治療に資する医薬品等の開発及び関連する基盤的技術の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 難病等に対する新規バイオマーカーの探索・同定など、正確かつ有効な診断、治療を実現するための
基盤研究

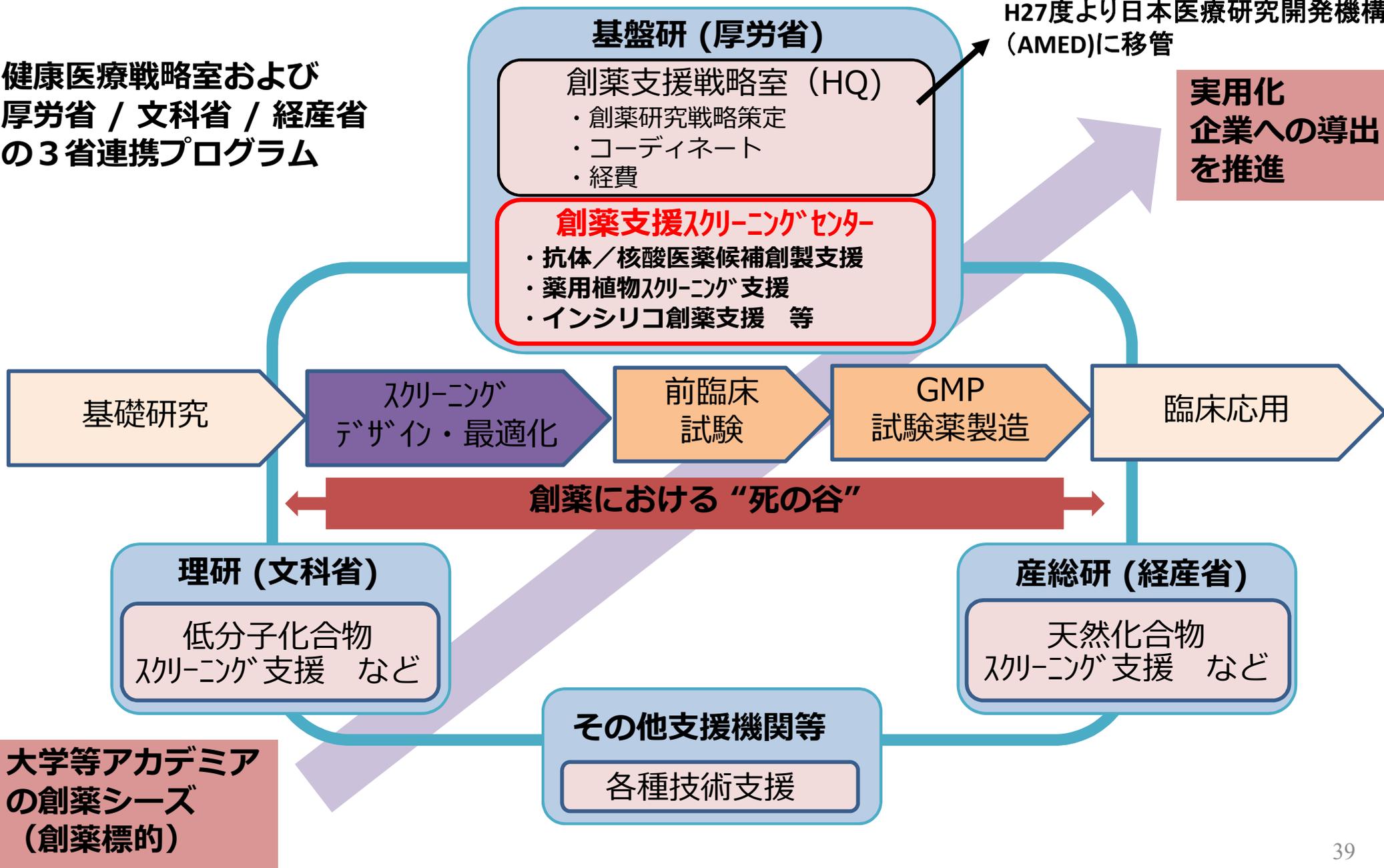
- ① 創薬支援スクリーニングセンターにおいては、創薬支援戦略室から依頼のあったシーズのスクリーニングを開始し、候補物質を見出した。具体的には、抗体スクリーニングプロジェクトで抗体医薬候補の創薬支援として2件（「新規がん治療薬のためのコンパニオン診断薬の探索」、「神経保護作用を発揮するLRP-1作動薬の探索」）、人工核酸スクリーニングプロジェクトで核酸医薬候補の創薬支援として2件（「神経再生促進作用ともつ脊椎損傷治療薬の探索」、「nSR100を標的とする小細胞肺癌治療薬の探索」）の支援を開始した。
- ② また、各プロジェクトにおいてスクリーニングのもととなるライブラリの構築及び評価を進め、より活用しやすいライブラリの構築に努めた。

創薬支援スクリーニングセンターのミッション

- 基盤研の研究成果である創薬基盤技術やバイオリソース等を創薬支援に活用することを通じて、我が国発の革新的医薬品の開発に貢献する。
- 主な取り組みとして、大学等で見出された有望な創薬シーズを、創薬研究、医薬品開発、実用化につなげることを支援するオールジャパンのプログラム「創薬支援ネットワーク」の技術支援拠点としての役割を担う。
- 上記を遂行するため、創薬支援を実施するための体制を整備し、競争力の高い創薬支援の提供を図るとともに、創薬支援技術の革新と向上のための研究を推進する。

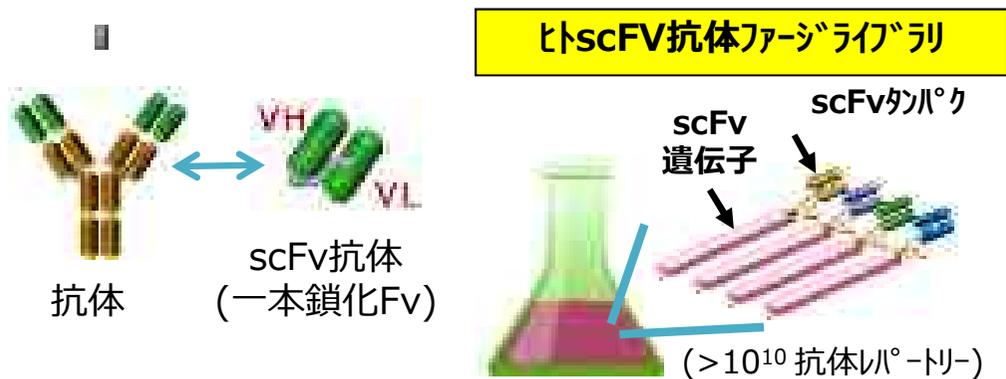
創薬支援ネットワーク

健康医療戦略室および
厚労省 / 文科省 / 経産省
の3省連携プログラム



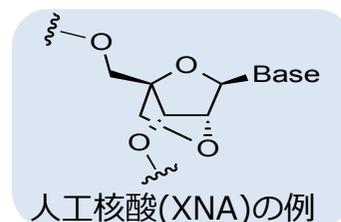
抗体スクリーニングプロジェクト・人工核酸スクリーニングプロジェクトの概要

抗体ライブラリによる抗体の創製技術



様々な標的抗原に対する
治療・診断用抗体候補をライブラリから迅速に取得

人工核酸を利用した高性能核酸医薬創製技術



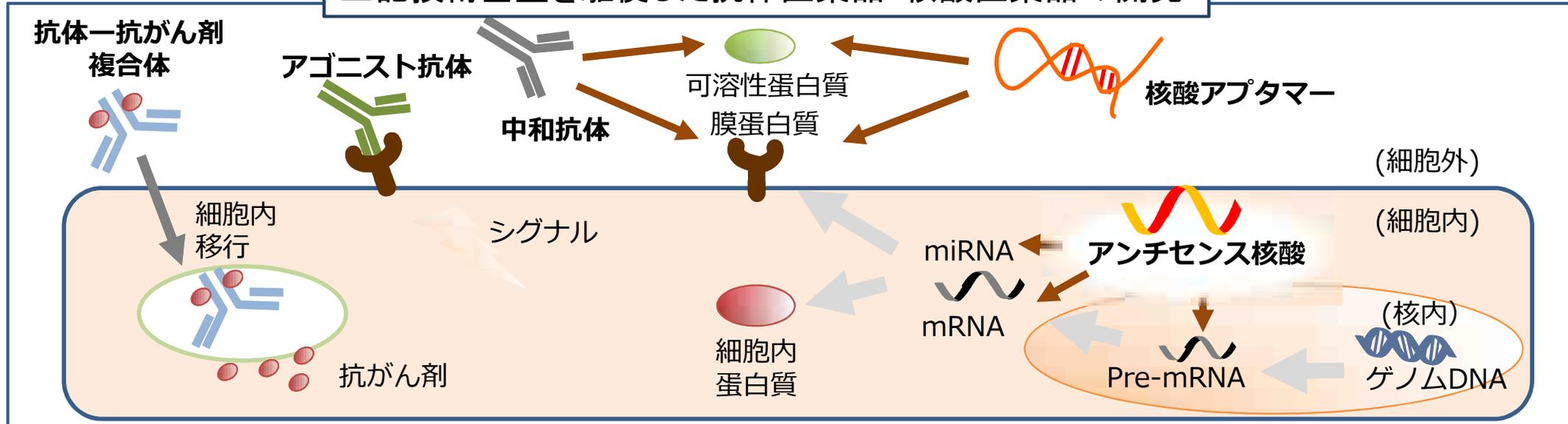
人工核酸を導入した核酸医薬

- ・高い安定性
 - ・高い標的親和性
- など医薬品として必要な性能を付与

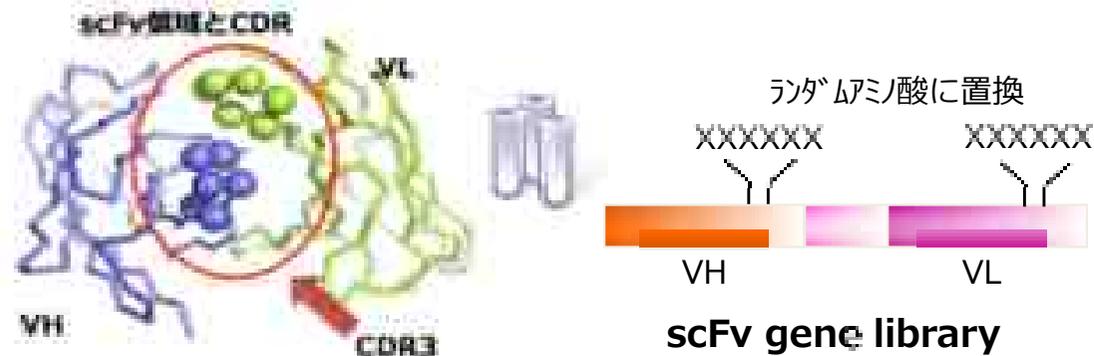
スクリーニング
最適化

高性能な核酸医薬候補の取得
(アンチセンス核酸医薬
・核酸アプタマー医薬)

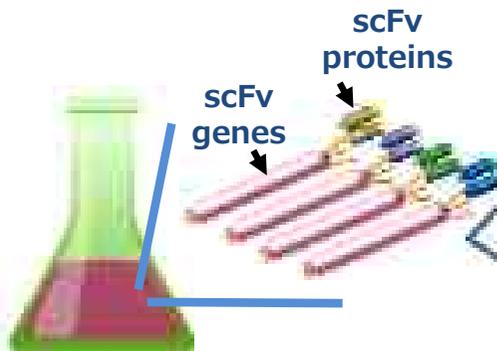
上記技術基盤を駆使した抗体医薬品・核酸医薬品の開発



ヒト型抗体ライブラリの構築と評価



in vivoで安定に存在できるヒトのVH-VL骨格 (4 pairs) を選択し、それらのCDR3領域にランダム変異を導入



| サブライブラリ | サイズ (cfu) |
|------------|-------------------|
| DP47-DPL11 | 3.2×10^9 |
| DP47-DPL16 | 2.0×10^9 |
| DP47-DPK22 | 4.0×10^9 |
| DP47-DPK24 | 3.6×10^9 |

参考：報告されている主な抗体ライブラリ

| 名前 | メーカー | 種 | サイズ |
|-----------------|---------------|----|------|
| Tomlinson I + J | MRC, UK | ヒト | 1億 |
| ETH2 Gold | ETH, CH | ヒト | 34億 |
| HUCAL Gold | Morphosys, DE | ヒト | 160億 |

合計： 1.3×10^{10} cfu (130億) のサイズ

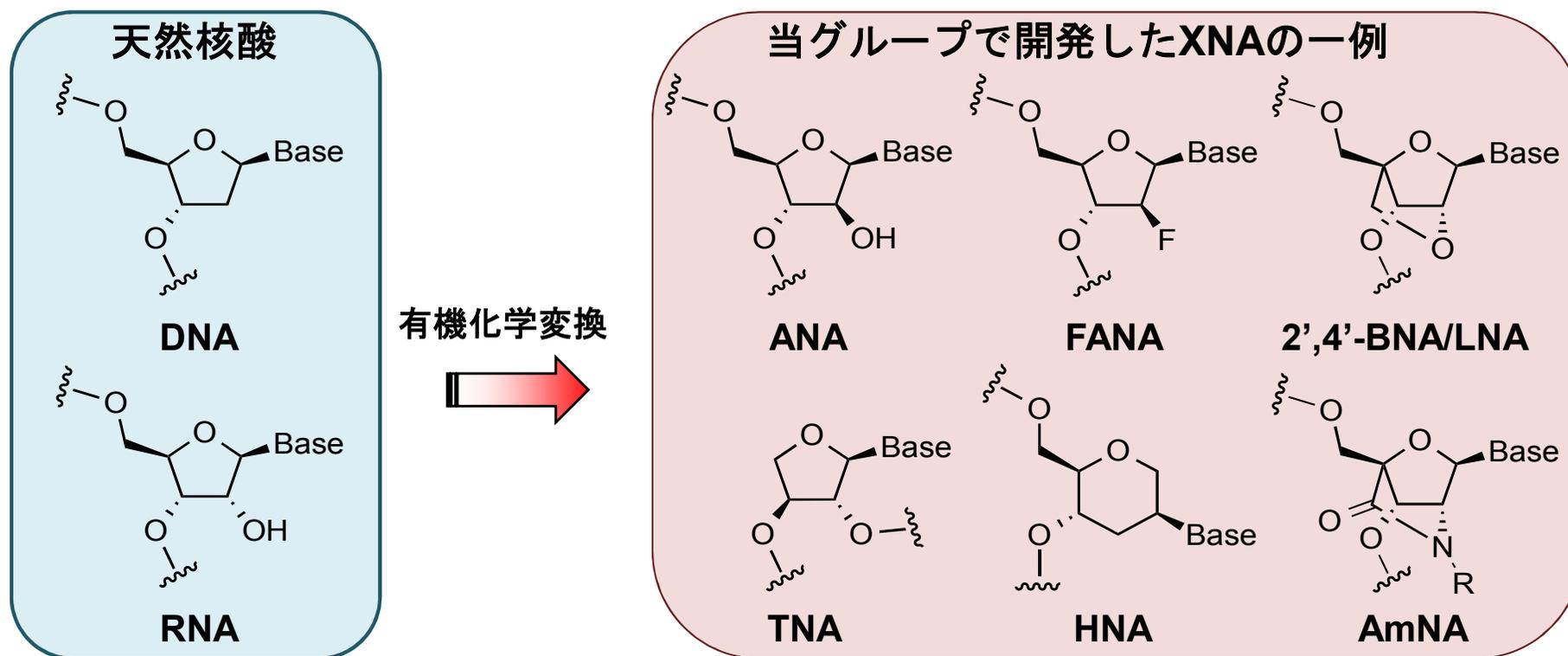
独自に構築した抗体ライブラリについて、共同研究の多様な標的抗原を用いて性能評価を行い、

- 安定性に優れた骨格をもつヒト抗体
- 従来の動物免疫法では取得困難な抗原に対する抗体 を取得できることを確認した。

新規人工核酸 (XNA) の開発

核酸医薬の開発において、天然核酸 (DNA及びRNA) は**核酸分解酵素耐性能**や**標的結合親和性**が乏しい。

高性能な人工核酸 (XNA) と、それら用いた核酸医薬の**デザイン・スクリーニング技術**が重要。



XNAは高い酵素耐性能や標的親和性を付与することができ、核酸医薬実用化の大きな鍵となる。

H26年度には新たに、光刺激応答性の人工核酸を開発した。

特願 2009-248979

特願 2010-23209

特願2012-208906

特願2013-22360

創薬支援業務の実績

創薬支援戦略室からの案件4件の支援をスタート

(抗体医薬候補の創製支援)

新規がん治療薬のためのコンパニオン診断薬の探索
大阪大学微生物研究所 目加田 先生

神経保護作用を発揮するLRP-1作動薬の探索
東京薬科大学 林 先生

(核酸医薬候補の創製支援)

神経再生促進作用を持つ脊髄損傷治療薬の探索
愛知医科大学 武内恒成先生

nSR100を標的とする小細胞肺癌治療薬の探索
関西医科大学 下條正仁先生 (平成27年度より正式スタート)

コンピュータ解析による生体反応の理解と予測に基づく分子設計

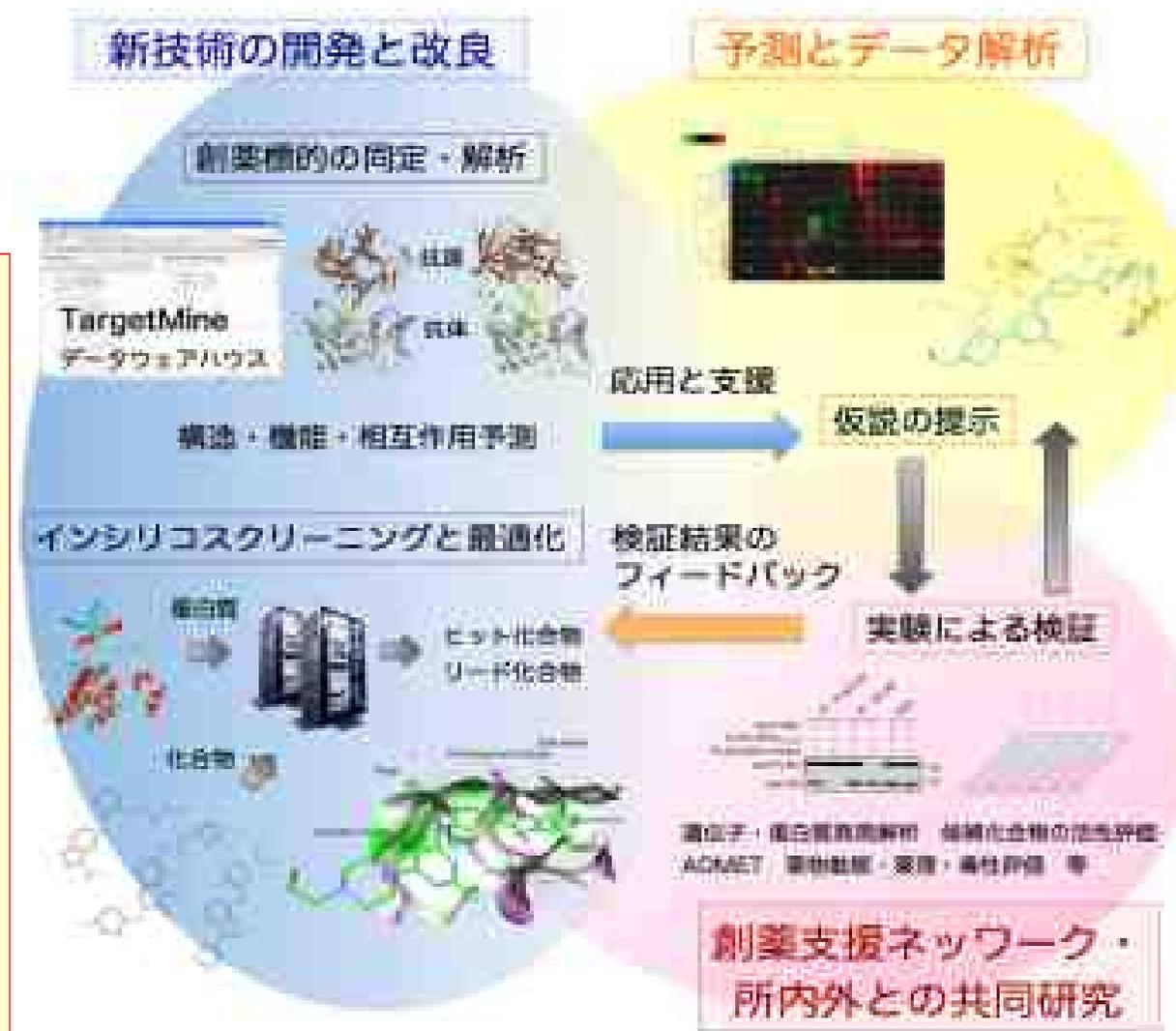
目標

創薬に必要な最先端の解析技術を開発しながら、難病等に対する各種実験データ解析による生体反応の理解とITによる分子設計を目指す。

データ統合解析とモデリング

主な研究課題

- 創薬標的の探索、また医薬品の有効性と安全性の検証に必要な実験データの統合解析
- 実験グループとの連携を含む具体的な実験データ解析
- タンパク質-タンパク質、タンパク質-化合物相互作用の予測と生体反応のモデル化、分子設計への応用
- 次世代の創薬基盤技術の創出



1. インシリコスクリーニングとその応用

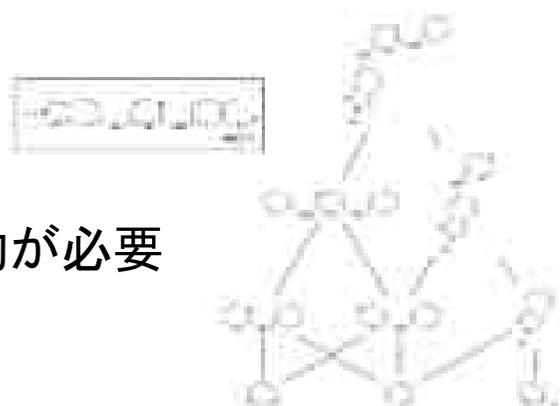
バイオインフォマティクスPとの連携(スライド再掲)

目的 与えられたターゲットと数百万化合物からなる空間を探索

既存のアプローチ

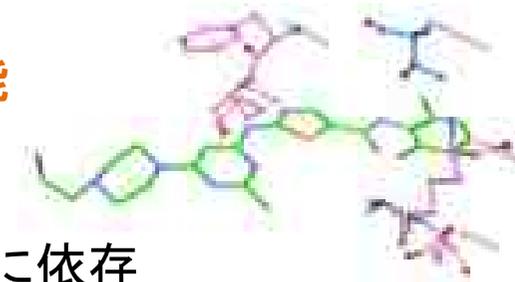
リガンドベース

- 高速
- 既知の活性化化合物が必要
- 現実を反映?



構造ベース

- De novo予測が可能
- 多くの計算量
- タンパク質の動きに依存



ハイブリッドアプローチを構築

In silico スクリーニングコンテスト

Wetなキナーゼアッセイで活性が認められる化合物を同定

(2014年7月18日)

日経バイオテック
ONLINE

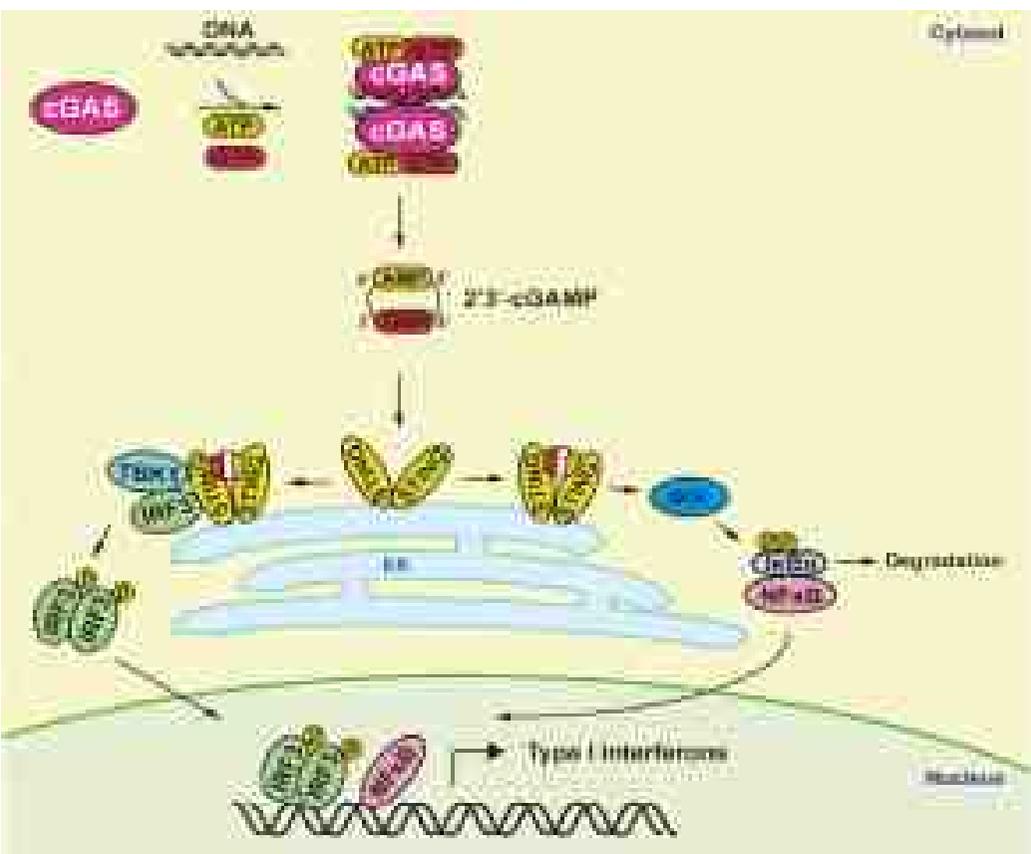
参加グループ中で唯一、新規骨格の活性化化合物を2つ同定



2. 内部/外部連携による創薬支援

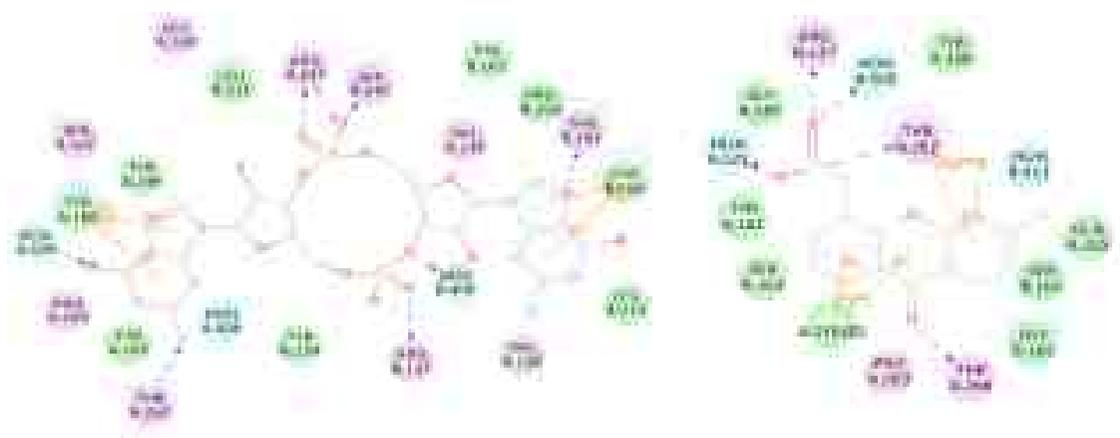
アジュバント開発Pとの連携

STINGタンパク質を標的とする低分子化合物の探索

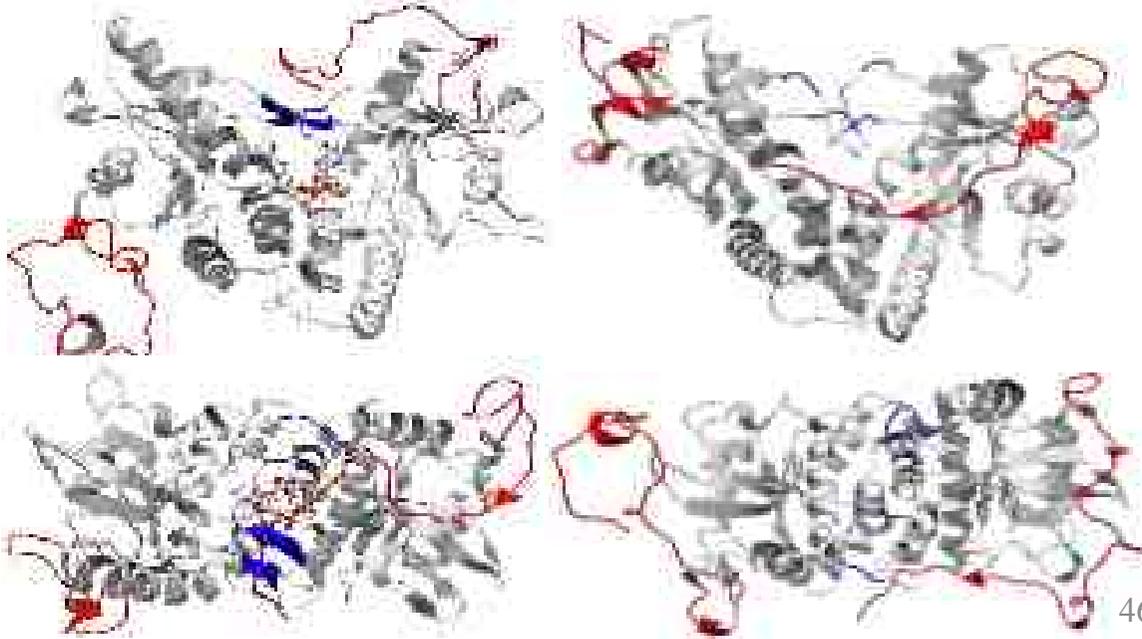


企業との共同研究

ハイブリッドアプローチによる化合物探索



分子シミュレーションによるシグナル伝達機構の理解



薬用植物スクリーニングプロジェクト

背景

HTSやコンビナトリアルケミストリーにおける
低分子化合物の骨格的な限界

合成不可能な奇異で多様性のある骨格構造を有する植物由来
の天然有機化合物を創薬資源として活用する

- ◆ 国内で唯一の大規模**植物エキスライブラリー**の構築
- ◆ 自動分注システムによるHTSへの対応
- ◆ 多成分系を有するエキスライブラリーからの効率的な活性成分特定手法の構築



多剤耐性結核菌のスクリーニング結果(国立A研究所)

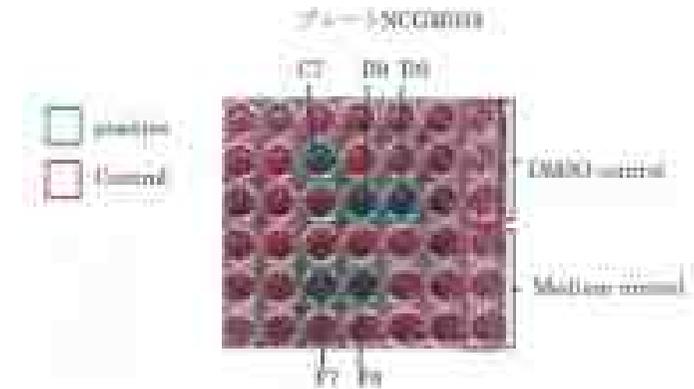
多剤耐性結核菌 M. tuberculosis NCGM946K2(臨床分離株)に対する抗菌薬探索

1次スクリーニングサンプル数:4,427

ヒット数:354(ヒット率8.0%)

科名ごとにヒット数が多いのはキク科、セリ科などで
稀少で成分研究のほとんど行われていない植物種も含まれている

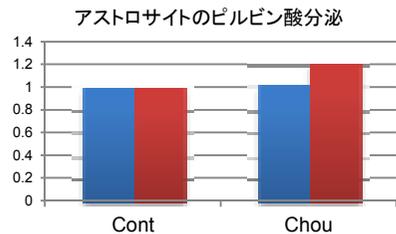
- 希釈系列による2次スクリーニング
 - 細胞毒性試験
- を現在検討中



Alamar Blueにより呈色させたプレートの例

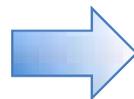
神経エネルギー代謝の改善を指標とした認知症根本治療効果を発揮する生薬エキスの網羅的評価(代謝疾患関連タンパクプロジェクト)

1) チョウトウコウの熱水抽出エキス

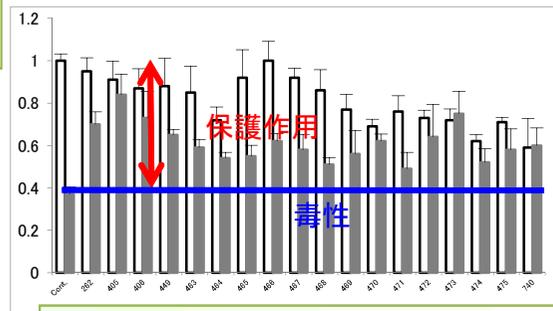


細胞内ATPを指標に
いろいろなlot差を検討

■ Lactate
■ Pyruvate



2) ATP量(灰色はCa²⁺毒性による低下)

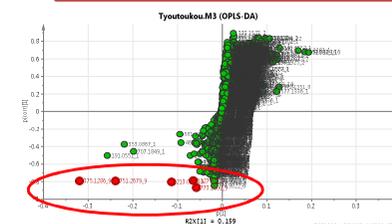


Lotの由来に相関する成分を薬
用植物資源研究センターにて同
定

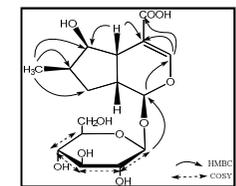
植物エキスは多成分系



LC/MSデータと生物活性との
多変量解析で活性化化合物の推定



第1候補化合物の推定



LC/MS, 2D-NMRにより
Loganic acidと決定

B. 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

評価項目
8

B. 2. 生物資源研究
(1) 難病・疾患資源研究

自己評価 A

数値
目標

- ① 難病試料収集機関から、毎年、10疾患について80試料を収集し、研究資源化する。
- ② 中期目標期間最終年度において、10件、50試料について、難病研究資源を分譲する。
- ③ 毎年40種類の培養細胞を収集し、品質管理を実施し保存する。
- ④ 培養細胞は年間供給件数約3,000件を達成する。
- ⑤ 難病・疾患モデル小動物の開発研究として、毎年5系統のモデル動物の病態解析、有用性評価を行う。
- ⑥ 難病などの疾患モデル小動物について、中期目標期間最終年度までに50系統以上の収集、資源化を行い、ホームページ上に公開する。
- ⑦ 難病などの疾患モデル小動物について、年間供給件数約25件を達成する。

- ① 平成26年度は、14疾患、612試料を収集し、資源化を行った。
- ② 平成26年度は、3疾患、247試料の分譲を行った。
- ③ 平成26年度の培養細胞の年間収集・保存件数は40種類であり、年度計画の目標数を達成した。
- ④ 平成26年度の細胞バンクの年間供給件数は4,022アンプルであり、年度計画の目標数を上回った。
- ⑤ 平成26年度の難病・疾患モデル小動物の病態解析、有用性評価数は5系統であり、目標数を達成した。
- ⑥ 平成26年度の疾患関連モデルマウス収集・資源化数は97系統でありホームページに公開した。平成27年3月現在の分譲可能系統数は219系統に達した。
- ⑦ 平成26年度は、疾患モデルマウス系統など55件を分譲し、年度計画を上回った。

B. 2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

評価 の 視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等を適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。
研究を含めた各種業務の研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 難病研究資源バンク

- ① 難病研究資源バンクで取り扱う研究資源の種類・数の大幅な増加及び検体収集方法の確立に伴い標準作業手順書(SOP)の改訂を行った。研究資源の分譲について、平成26年度は3件 248試料であり、平成25年度の3件 6試料より、大きく伸びた。
- ② 難病研究資源バンク研究倫理審査委員会が4回開催され、試料受入れ案件49件、試料分譲案件4件、その他(品質管理など)1件の承認を得た。収集機関より14疾患612試料を受け入れ、研究資源化を図った。
- ③ 難病研究資源の提供と利用を促進するため、日本小児遺伝学会と連携し、難病患者がインターネットを介して研究に参加できる支援システム(iPSS)を構築整備し、実際に患者の登録受け付けを開始した。難病バンクのホームページの整備並びに分譲試料一覧パンフレット(年4回更新)発行を行うとともに、難病シンポジウム、小児遺伝学会や日本分子生物学会等の学術集会において広く宣伝活動を行った。
- ④ 難病研究資源バンク安全管理要領規定による試料取扱いの安全遂行、間違い防止のためのバーコードスキャン、情報漏洩防止のための専用ネットワークと生体認証システム、文書管理システムに基づいて公正で安全な運営を行った。

(イ) 細胞資源研究

- ① 平成25年度からヒューマンサイエンス研究資源バンクにおける細胞等の分譲業務を本研究所に統合し、自ら実施する形態とした。これにより、2417件の細胞分譲を実施した。細胞分譲に関するシステムの改善に努め、発送管理システム、在庫管理システム、会計処理システム等の整備、細胞受領書システムの開発等、ユーザーの利用環境改善を図り、細胞分譲業務を円滑に実施できる体制整備を実施した。また、北米地域への分譲に関して海外代理店制度を導入して業務軽減を図った。
- ② 細胞樹立者からヒト脳腫瘍細胞株、ヒト肝臓癌由来細胞株など40株の新規寄託を受けるとともに、発光がん細胞株やマウスホモ変異体ES細胞株などを中心として創薬・疾患研究に有用な68株の細胞について、品質管理を実施し、分譲できる細胞資源として整備を行った。
- ③ ヒトiPS細胞の従来法による幹細胞特性検査を実施した。
- ④ ヒトiPS細胞の情報について掲載内容を検討し公開情報としてJCRB細胞バンクに提供を行った。
- ⑤ 構築したヒト幹細胞等の未分化マーカー発現評価システムの精度検証を行うと共に他施設の報告と同様の結果が得られることを確認した。分化評価システムの精度の検証を開始し、また、ヒト幹細胞の形態評価法を開発し、生物学的特性との相関を検証し、その一部の情報を公開した。
- ⑥ 細胞4,022試料の分譲を行った。また、研究サポートサービス(受託サービス)としてマイコプラズマ汚染検査26検体、ヒト細胞個別識別検査221検体、細胞保護預かり535本を実施し、研究者の支援を行った。

B. 2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

(ウ) 疾患モデル小動物の開発研究

① 新たな難病・疾患モデル動物の開発と病態解析と有用性評価

- 疾患モデルマウス(4C30系)及び正常対照(C57BL/6N)の血漿を用いて血漿エクソソーム由来の心筋症診断マーカーを探索し、血液凝固系タンパク質のFGA断片(約50KDa)は血漿エクソソーム由来の心筋症診断マーカーとして有望であると思われた。
- 原発性ネフローゼ症候群モデルマウスICGN系統とtensin2に変異をもつコンジェニック系統(C57BL/6、DBA/2、129、BALB、FVBを背景)を作成し、病態解析を実施したところ、FVB背景とする系統が非常に重篤な腎病変を呈することがわかった。
- 次世代遺伝子改変技術であるゲノム編集システム(CRISPR/Cas9システム)を立ち上げ、迅速な疾患モデルマウスの開発を開始した。①難病指定の小児神経変性疾患の原因遺伝子のヒト型変異を導入したマウスの作出を行った。②優性遺伝性エナメル質形成不全症の原因遺伝子として同定されたFam83h遺伝子に、点変異(ストップコドン)を導入しエナメル質形成不全症のモデルマウスを作出した。
- ヒト変形性膝関節症(OA)と臨床像が合致する唯一のマウスに関し、第二染色体 Gdf5 遺伝子近傍にある新たな劣性遺伝子(oa)を証明し、当該遺伝子座に一致する遺伝子発現の変化を同定した。
- 肺腺がんマウスモデルを用い、環境因子等で肺腺がんを高発させる劣性遺伝子を第6染色体Ras遺伝子の遠方にあることを証明した。

② 繁殖困難な自然発症疾患モデルマウスの生殖工学技術の開発

- 誘起排卵の改良法として、PTEN阻害剤の有効性を見いだしており、マウス系統間比較からPTEN阻害の効果は、卵巣PI3キナーゼ含量との正の相関があることを明らかにした。

③ 難病等ヒト疾患組織の長期維持用マウスの開発と創薬への応用

- ヒト臓器組織維持に最適のSuper-SCIDマウスの作製を継続した。これにより、ホルモン感受性、非感受性、抵抗性ヒト前立腺がんの永久維持に世界で初めて成功し、遺伝子異常、発現異常の解析を行った。難治性希少癌GISTの継代・維持に成功し、遺伝子変異、発現解析中である。創薬応用として、各種ヒト臨床がんのPDX(Patient-derived Xenograft)を平成26年度までに130種し、これらのデータベース化と新薬の有効性検索のための非臨床試験を実施した。また、ヒト肺がん、膵がん、前立腺がんPDXを用い、粒子線(炭素、ヘリウム、陽子)治療の有効性と副作用の試験を行った。

B. 2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

(エ) 政策・倫理研究

- ① 生体由来試料に関し、自身の体の一部の所有権の問題を扱ったものとして議論されたムーア対カリフォルニア大学理事会の訴訟に関して調査を行った。ヒト由来試料の商業利用に門戸を開く判決であり、ヒト由来試料の所有権論争に解決の道を与えることが示唆された。
- ② 現在国内にどれほどの既存試料が保管されているのか。その実態調査を行い、各研究者の所属機関において長年保管されたままとなっている既存試料の実態を把握すると共に、管理保管上の問題を明らかにした。
- ③ 厚生労働省関連研究機関動物実験施設協議会の協力で登録している疾患モデル動物情報を更新すると共に、他DBとの比較調査も併せて実施し独自性を確認した。
- ④ 再生医療における非臨床試験及び臨床試験のありかたについて提言する為、再生医療と同じようにヒト由来臓器を利用する臓器移植を先例とすべく、調査研究を行った。

(オ) 難治性疾患治療開発・支援

- ① 脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる治療法の研究開発を行い、製剤として有用性を示し、概念in situ reprogrammingを提唱した。
- ② 再生医療等製品に係る複数のガイドラインを提案した。
- ③ 世界初iPS細胞使用細胞製剤のFirst-Man試験の開始に寄与した。

培養資源研究室平成26年度成果報告

JCRB細胞バンク

JCRB細胞バンクとして1984年より事業を開始：国内最初の公的細胞バンク

厚生労働省の細胞バンクとして、創薬・疾患研究を支える重要な細胞を収集し、国内外の研究者に高品質な細胞を提供



登録細胞数
3417細胞

ウイルス検査等を含む
徹底的な品質管理を実践

細胞バンク事業

- ❖ 細胞資源の収集(創薬研究に有用な資源の収集)
- ❖ 細胞資源の提供(迅速・簡便なシステムの構築)
- ❖ 細胞資源の品質管理(高品質細胞の提供)

細胞バンク事業推進するための研究

- ❖ 新規細胞資源開発(資源の充実を図るため)
- ❖ 品質管理法開発研究(細胞品質の高度化のため)
- ❖ 細胞特性解析研究(利用者への情報提供のため)

国内外の研究者への細胞分譲実績(平成26年度)

JCRB細胞バンクより分譲

4022アンプル (うち、海外28%)

(平成25年度: 4,277アンプル うち、海外28%)



平成26年度の成果

合計4,022アンプルの細胞を分譲し、年次目標の3,000アンプルを十分に達成した。

今後の計画

平成27年度は、資源化された細胞に関して細胞情報を公開すると共に、細胞情報登録に関するシステムを整備する。特に海外分譲に関するシステム、会計処理に関するシステム開発を行う。

受託サービスとしてマイコプラズマ汚染検査、ヒト細胞個別識別検査、細胞保護預かりを継続する。

B. 2. 生物資源研究

(2) 薬用植物

- 薬用植物資源研究センター

B. 2. 生物資源研究 (2) 薬用植物

自己評定 S

数値
目標

- ①中期目標期間最終年度までに、希少種並びに生薬関連業界から保存要望の高い薬用植物の種子を中心に400点以上を新たに保存し、この中で国内生産可能な薬用植物30点について経時的に発芽試験を実施する。
- ②中期目標期間最終年度までに、特許及び種苗の出願3件を目標に、有用性の高い技術の開発、薬用新品種の育成に取り組む。
- ③中期目標期間最終年度までに、薬用植物資源から生物活性化合物を探索し、15種の活性化合物を単離しその化学構造の解明を行う。
- ④植物組織培養技術を駆使し、人工環境制御下(薬用植物ファクトリー)での生産に適した高品質・高生産性の薬用植物品種2種の育成を行う。
- ⑤重要度の高い薬用植物2種のEST(Expressed Sequence Tag)ライブラリーを構築する。

- ①希少種並びに生薬関連業界から保存要望の高い薬用植物の種子を中心に960点保存し、この中で国内生産可能な薬用植物16点について経時的に発芽試験を実施した。
- ②平成26年度は1件の国内特許と1件の国際特許を出願した。また、ウラルカンゾウのグリチルリチン酸高含量系統を1系統選抜し、品種登録出願を完了した。
- ③ボウフウの品質評価の一環として、市販ボウフウの成分検索を行い、クマリン系化合物3種、 γ -ピロン系化合物8種を単離・構造決定した。また抗HCV活性化合物として6種の化合物を単離し、その中の2種類に強い活性を見出した。生薬シコンから肝毒性を示す5種類のピロリチジンアルカロイドを単離し構造を確定した。薬用植物総合情報データベース構築の一環として、生薬市場品試料のNO産生抑制活性を検討し、キクカの活性成分としてlinarinを特定するに至った。
- ④ウラルカンゾウ優良株の水耕一圃場ハイブリッド栽培試験を行い、定植後わずか1年-1年3ヶ月で、日本薬局方のグリチルリチン酸規格値2.5%以上を満たす根の生産に成功した。また、シナマオウ3系統及びイトヒメハギについて、植物組織培養で増殖能の高いシュート培養の確立に成功し、イトヒメハギでは培養シュートの挿し木による発根と苗化に成功した。
- ⑤ウラルカンゾウESTライブラリーについて、ウラルカンゾウの地上部の有用成分生合成関連遺伝子群の探索を行い、プレニル化に関与する遺伝子群の情報を得た。さらにジオウESTライブラリーについて、イリドイド類の生合成に関連する遺伝子群の探索を行い、イリドイドの骨格形成に関与すると推定される遺伝子群の情報を得た。

評価 の 視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等を適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。

重要な国家資源の確保の観点で他研究機関と差別化できる実用的な研究成果となり、研究を含めた各種業務の成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 薬用植物等の保存、資源化、戦略的確保及び情報集積、発信に関する基礎的研究

- 日本における唯一の薬用植物等の総合研究センターとして世界に向けて平成26年度用種子交換目録「Index Seminum 2014」を62か国396機関に配布し、1,700点の請求に対し1,595点(102機関)の種子を送付した。今年度採取・調製した種子に基づいて平成27年度用種子交換目録「Index Seminum 2015」を作成した。種子交換により、セイヨウムラサキ25点、Alisma plantago-aquatica 22点、コガネバナ14点の他、シダ植物のオオバノイノモトソウ18点、Dryopteris filix-mas17点を含む789点の種子および種苗を種子交換業務を通じて海外から導入した。
- ウラルカンゾウ優良株について、水耕栽培株の地上茎挿し木による大量増殖を行い、圃場栽培及び水耕—圃場ハイブリッド栽培用の苗を育成した。これらの苗を用いた圃場及びビニールハウスでの栽培試験を行い、筑波研究部においても定植後わずか1年-1年3ヶ月で、日本薬局方のグリチルリチン酸の規格値2.5%以上を満たす根の生産に成功した。
- インドネシア産薬用植物から強い抗HCV 活性を有する2種類の化合物を得た。
- オニゲシESTライブラリーについてオリパビン生合成関連遺伝子の探索を行い、得られた情報をもとにオニゲシの鑑別が可能と考えられるプライマーの設計に成功した。
- 資源の枯渇が懸念されているウコンイソマツの資源量調査を鹿児島県の与論島、沖縄県の本島、久高島、伊是名島の4島30地点で行い、分布面積と自生個体数を推定した。また、九州各地で自生地減少が指摘されているオケラについては、熊本県で標本調査、福岡県で分布面積と自生個体数を確認する資源量調査を行った。

(イ) 薬用植物等の保存、増殖、栽培、育種に必要な技術並びに化学的、生物学的評価に関する研究開発

- イトヒメハギ種子より、増殖能の高いシュート培養の確立に成功した。本培養シュートは組織培養での発根は困難であったが、挿し木による発根と苗化に成功した。
- 前年度までに確立した金沢大学由来のシナマオウシュート培養の育成、培養条件を基に、新規に導入したシナマオウ3系統の植物組織培養系の誘導を行い、増殖能の高いシュート培養の確立に成功した。また、植物組織培養よりも簡便なセリバオウレン増殖法の開発のため、水耕栽培したセリバオウレンを材料に、株分け増殖法の検討を開始した。
- ウラルカンゾウESTライブラリーについて、ウラルカンゾウの地上部の有用成分生合成関連遺伝子群の探索を行い、プレニル化に関与する遺伝子群の情報を得た。
- アカヤジオウ・カイケイジオウESTライブラリーについて、イリドイド類の生合成に関連する遺伝子群の探索を行い、イリドイドの骨格形成に関与すると推定される遺伝子群の情報を得た。また、トウキ及びセンキュウについて構築したESTライブラリーに含まれる遺伝子数等の品質情報の精査を行った。

薬用植物資源研究センター (北海道・筑波・種子島)

国内唯一の薬用植物に関する総合研究センター

本センターでは、薬用植物資源を国民の健康増進に役立てるため、以下を行っている。

- 1) 薬用植物の収集、保存及び供給。
- 2) 薬用植物に関する情報の整備及び提供。
- 3) 薬用植物の保存・増殖・栽培・育種に必要な技術並びに化学的・生物学的評価に関する研究開発。

「甘草」の世界初の水耕栽培に成功し、土壤汚染、残留農薬等の危険がないクリーンな甘草の国内栽培化を可能にしたことにより、平成23年の**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。

・薬用植物

その名の通り、薬として使用される植物。漢方薬、民間薬及び関連医薬品の原料、健康食品等として古来、世界各国で種々の薬用植物が活用されている。



【300日 栽培の状況】



水耕栽培

土耕(簡栽培)

「シャクヤク」の水耕栽培に成功した

7ヶ月水耕栽培したシャクヤク



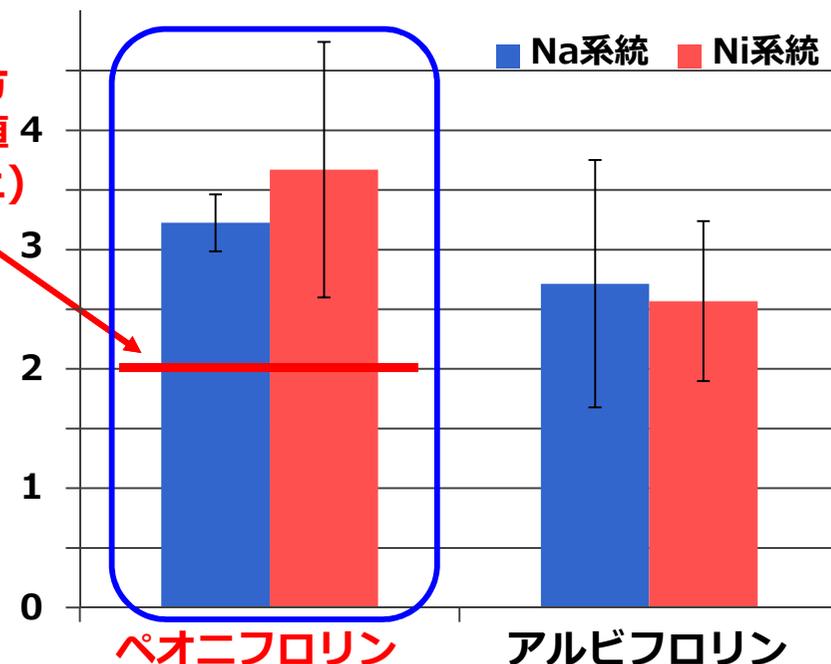
奈良県産 (Na) 系統



新潟県産 (Ni) 系統

日本薬局方
含量規格値
(2.0%以上)

成分含量 [DW%]



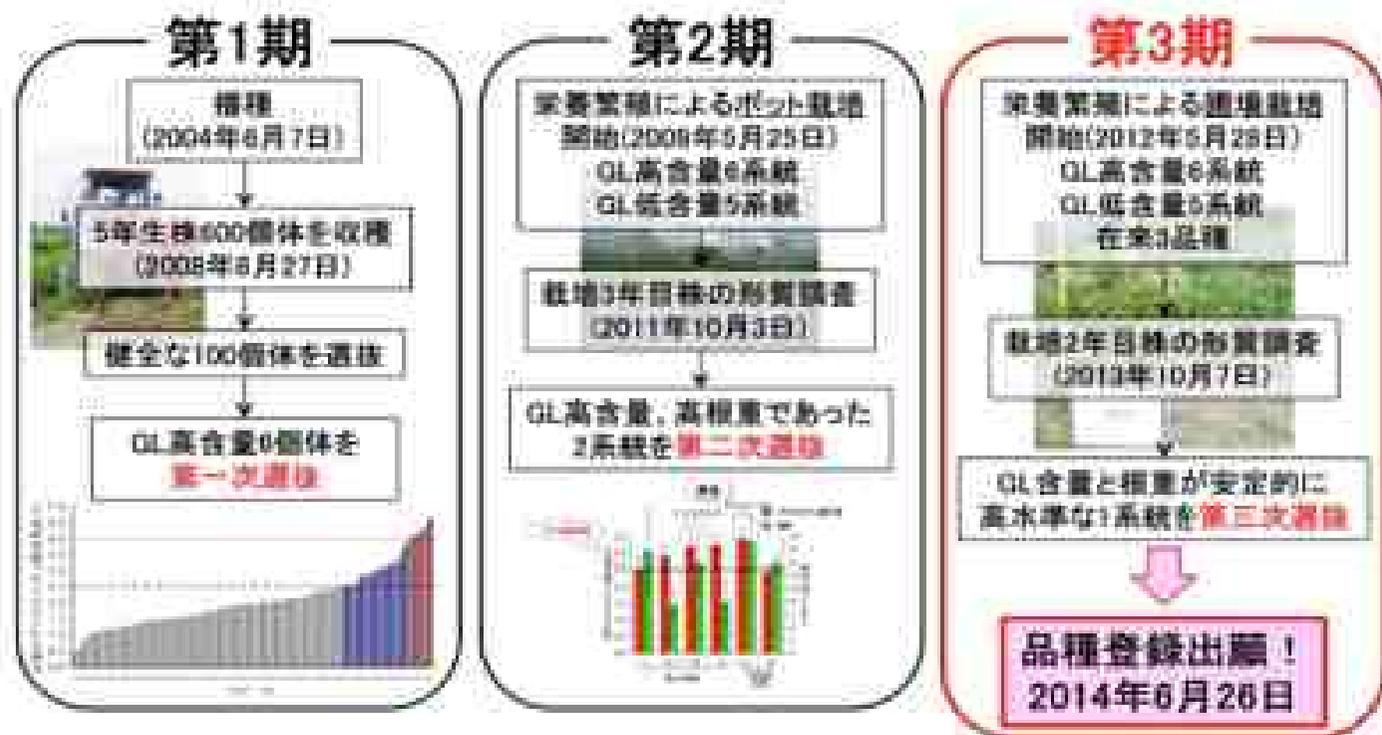
平成26年度までの成果

薬用植物の「シャクヤク」は、通常畑で5年以上の栽培期間が必要であるが、当センターが開発した水耕栽培法により、わずか7ヶ月で得られた薬用部位(左図)が日本薬局方記載の性状及び成分規格値に適合することを明らかにした(右図)。これにより、重要な漢方薬原料生薬として用いられる「シャクヤク」の短期間での効率的な栽培が可能になる。

今後の計画

平成27年度は、市場流通生薬との化学的同等性並びに生物学的同等性試験を予定している。その後、厚生労働省における審議会等を通じてカンゾウを含めた水耕栽培品の局方生薬としての認可及びそれら生薬の国内生産、流通を目指している。

ウラルカンゾウのグリチルリチン酸高含量系統の選抜に成功した



平成26年度までの成果

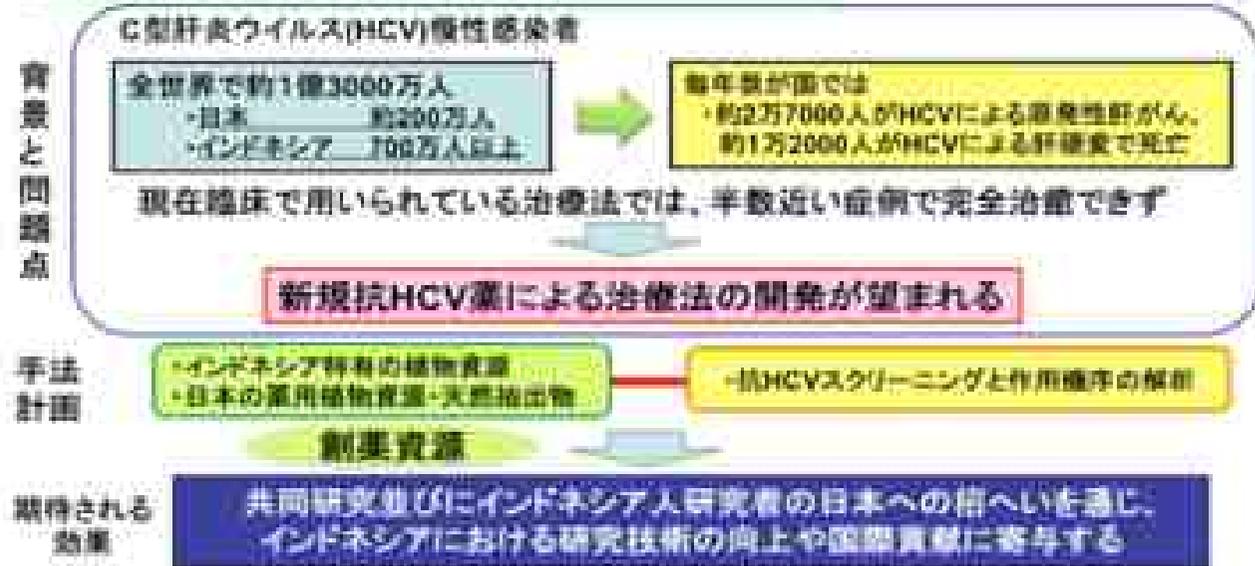
日本国内で栽培可能な優良カンゾウ系統の作出を目指し、北海道における栽培試験で収量性及びグリチルリチン酸含量(3%以上)が高い系統を選抜し、高グリチルリチン酸含量系統の作出に成功した。本品種は特性分類調査の結果、既存品種との間に区別性が認められたため、品種名を「厚労Glu-0010」として2014年6月26日に品種登録出願を行った。

今後の計画

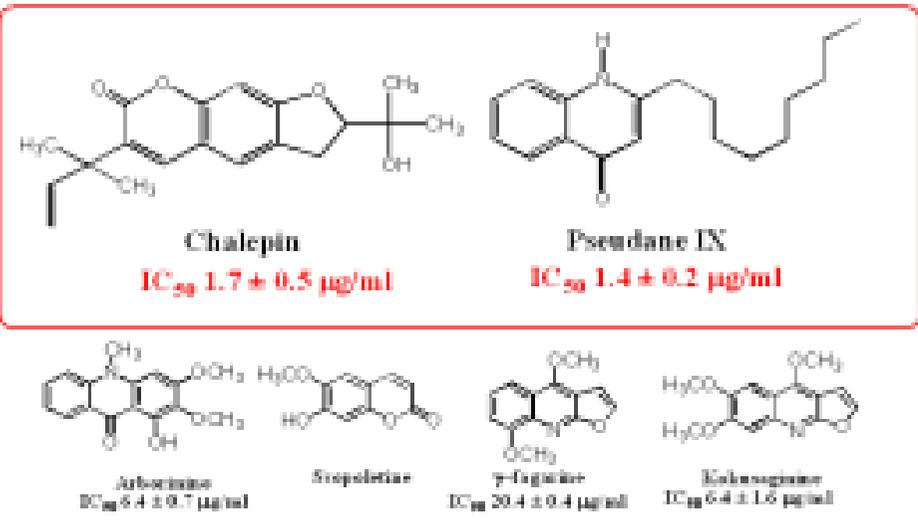
平成27年度は本品種の養分吸収特性に対応した施肥体系の確立を目指すと共に民間企業とも連携し、北海道内における商業生産を見据えた試験栽培を実施する予定である。

インドネシア産薬用植物より抗HCV活性化化合物を発見した

C型肝炎ウイルスに対して有効な薬用植物の探索



インドネシア産薬用植物より単離された抗HCV活性化化合物



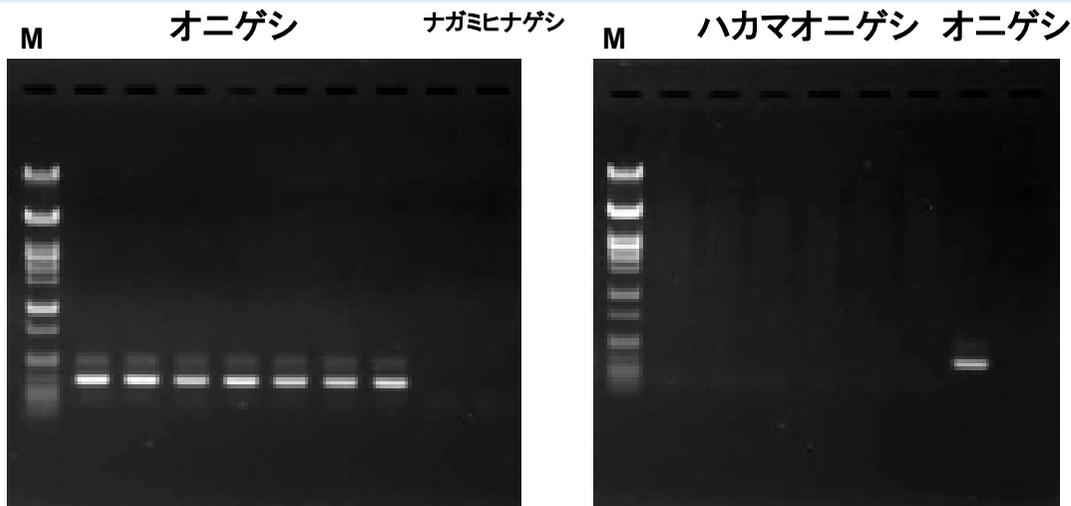
平成26年度までの成果

C型肝炎ウイルスに対して有効な薬用植物の探索は、JST/JICA事業の一環として神戸大学、インドネシアとの共同研究として進行中である。平成26年度は、インドネシア産ミカン科植物 *Ruta angustifolia* のジクロロメタン分配フラクションに強い活性が認められ、分離、構造解析の結果、Chalepin 及び Pseudane IXに強い抗HCV活性が確認された。本化合物の抗HCV活性は全く報告がないため創薬シーズとして現在、特許申請の準備中である。

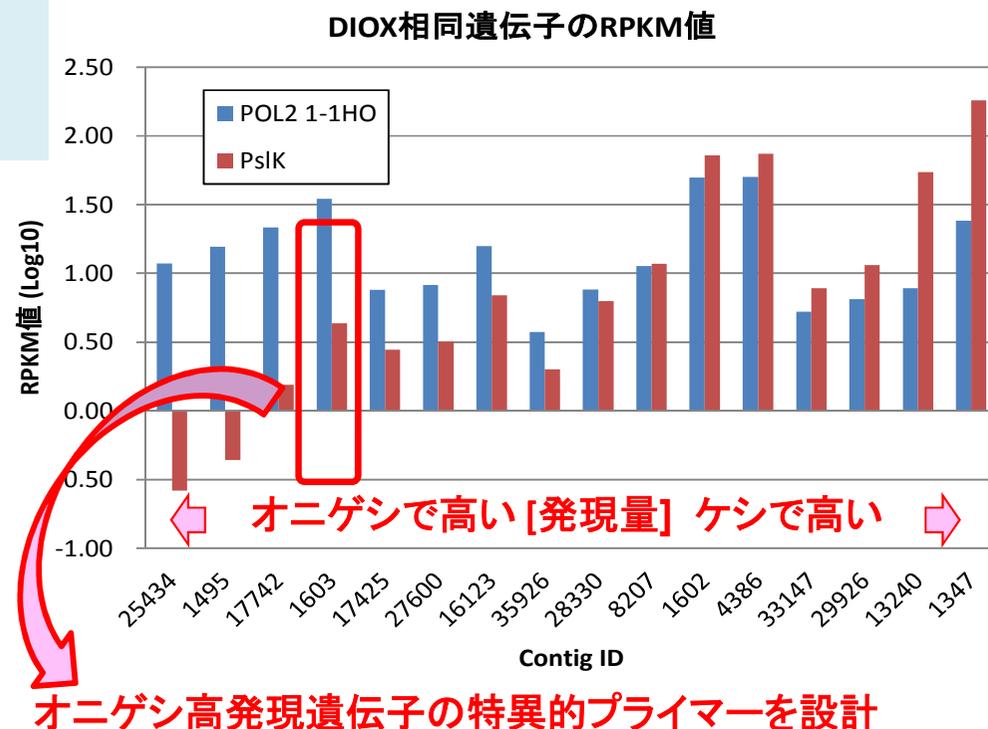
今後の計画

平成27年度は、新たなインドネシア産植物並びにインド産植物より抗HCV活性化化合物の探索を引き続き行い、抗HCV創薬資源としての薬用植物の活用を目指している。

オニゲシESTライブラリー情報を活用し、オニゲシ特異的鑑別に成功した



Contig #1603特異的プライマーのケシ属植物との交叉反応性



オニゲシ高発現遺伝子の特異的プライマーを設計

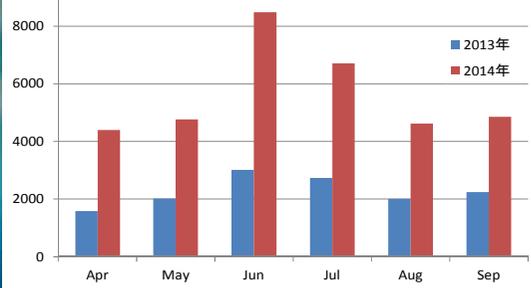
平成26年度までの成果

近年、麻薬及び向精神薬取締法 麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令により、麻薬として指定されたオリパピンは、規制非対象植物であるオニゲシに含有されており、今後はその鑑別法の確立等、行政的対応が必要となる。今年度はオニゲシ特異的鑑別法の開発を目指し、オニゲシESTライブラリー情報を活用したオニゲシ特異的鑑別法の構築を試みた。この結果、オニゲシにおいて高発現するDIOX相同遺伝子contig #1603の特異的プライマーを活用することにより、オニゲシ特異的鑑別に成功した。

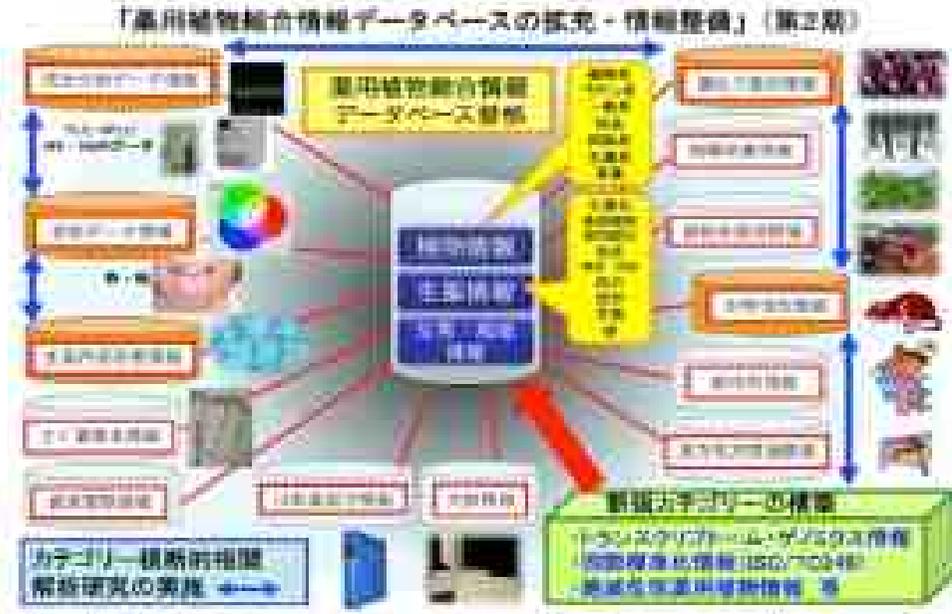
今後の計画

平成27年度はさらなる高感度特異的プライマーの開発を継続するとともに、日本各地で栽培、育成されているオニゲシ試料において、本鑑別法の有用性を検証する予定である。

薬用植物総合情報データベースを 拡充し、遺伝子配列のアラインメントと 系統樹描画機能の装備を行った



月間平均検索回数: **5,640**回
(2014年4月 - 9月)



平成26年度までの成果

平成25年3月より公開された薬用植物総合情報データベースは、2014年4月-9月に月間平均検索回数5,640回を計測し、Google等の検索エンジンでは常にトップにヒットし、大きな注目を集めている。平成25年度から開始された第二期の研究事業(平成25年~27年)では、更なる情報の充実化を図るとともに公開システムに関して、遺伝子配列のアライメント及び系統樹描画機能の整備が完了した。さらにカテゴリー横断的相関解析研究も継続的に実施し、多変量解析による活性化合物の特定に成功している。

今後の計画

各種情報の更なる集積、新規カテゴリーの情報収集、公開を予定している。その後、日本で使用される全ての生薬に関する情報収集及びそれら情報の公開を目指している。

B. 2. 生物資源研究

(3) 霊長類

- 霊長類医科学研究センター

評価項目
10

B. 2. 生物資源研究 (3) 霊長類

自己評価 A

数値 目標

中期目標期間最終年度までに、遺伝的背景の明らかで、かつ特定感染微生物非汚染(SPF)よりも更にクリーンな高品質研究用カニクイザル100頭を安定的に供給する体制を確立する。

平成26年度においては、年間117頭の育成カニクイザルを共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として供給し、年度目標を上回る成果を達成した。

評価 の 視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等が適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。
霊長類を用いた研究成果がヒト疾患の病態解明や予防・治療研究に寄与し、研究を含めた各種業務の成果を学会、メディア等に公表しているか。

ア) 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

- 特定感染微生物非汚染(SPF)カニクイザルの更なるクリーン化、高品質化を目指して血液検査等各種検査手法を確立した。
- 1,700頭の繁殖・育成群について、微生物学的・生理学的モニタリングを行い、供給ザルの品質管理を実施した。
- 育成ザルの供給については、共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として、117頭を供給した。

B. 2. 生物資源研究 (3) 霊長類

(イ) 霊長類を用いた医学研究の推進

- 医学研究用霊長類リソース開発として、SPFカニクイザルのさらなるクリーン化、高品質化を促進しており、平成26年度は人工保育及び隔離飼育を行うことによりSPF個体を856頭に拡大した。これらコロニーのサルは世界的に規定されているSPF以上にクリーンなサルであり、世界で最もクリーンなコロニーである。
- カニクイザルの受精卵の質的評価を行ったところメチレーション遺伝子と胚盤胞構造が重要であることが示された。
- 循環器、呼吸器等の疾患において重要な指標である血液ガスに関する評価基準の作成を行い、雌雄差や加齢に伴う変化、および人との相同性が示された。
- ヒト変異型CJDのモデルとしてBSEを用いたサルモデルの構築ではカニクイザルに馴化した変異型CJDと孤発性CJDの両者のモデルの樹立に成功した。
- ヒトプリオン病モデルを作成するためにヒトプリオンを発現する細胞株の細胞破碎液をカニクイザルに接種したところ接種後18か月で発症し、ヒトプリオン接種によるプリオン病カニクイザルが世界で初めて樹立された。
- 抗酸菌分泌抗原Ag85Bの生物活性およびアジュバントの可能性を検討したところ、細胞性免疫およびTh17を誘導すること、生体の機能向上性を上昇させることが示され、この機能は既存の自然免疫系のレセプターとは関与していないことが示された。
- サルエイズウイルス(SIV)のカニクイザル感染モデルの構築を行ったところ高いウイルス血漿を示したが、エイズ発症は最短でも約1年であり、感染後5年を経ても発症に至らない個体も多く存在することが確認された。発症した個体は典型的なエイズ病態を示し、エイズ脳症も認められた。
- アジュバントとして抗酸菌分泌抗原Ag85Bを組み込んだサル-ヒトキメラエイズウイルス(SHIV)をカニクイザルに投与したところ強い細胞性免疫を誘導し、このキメラウイルスを排除した。さらにこのカニクイザルに高病原性SHIV89.6Pを投与したところ完全に感染防御したカニクイザル認められた。これら防御カニクイザルではエフェクターメモリーCTLの誘導が認められ、この細胞群がエイズウイルスを抑制していると考えられた。
- 抗酸菌分泌抗原Ag85Bの機能を呼吸器粘膜上皮細胞を用いて測定したところ、自然免疫機能を抑制することが示された。
- B型肝炎ウイルス(HBV)感染モデルを樹立するためにツパイ繁殖コロニーを作製した。50匹のツパイにHBVを接種したところ持続的にHBVが血漿中に認められた。
- HBV感染モデル樹立のために人血漿中より分離したHBVの分子クローンを作製し(Genotype A)、ツパイに接種したところ感染し、感染性分子クローンウイルスが樹立されたことが確認された。
- パラインフルエンザ2型ウイルス(HPIV2)ベクターを用いて結核菌の種々の抗原遺伝子を組み込んだ粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンを作製した。
- カニクイザルiPS細胞はマウス、ラットと異なり、キメラ系性能が無く、遺伝子操作動物を作製することが出来ないと考えられていたが、カニクイザルES細胞を用いてキメラ系性能を得る手法が見出された。

国内唯一の医学実験用霊長類センター

本センターでは、医科学研究の発展に役立てるため、以下の事業を行っている。

- 1) 世界で最も清浄化されたSPFカニクイザルの繁殖、育成及び供給。
- 2) カニクイザルを用いた医科学研究及び外部研究者に対する支援。



平成25年度に、世界最大級の感染症実験施設が完成。今後この施設を用いて、インフルエンザや結核等の感染症研究やワクチン開発の推進が期待される。

・カニクイザル

ヒトと類似した性周期、胎盤構造、循環器系、呼吸器系等を有するため、新薬の開発における重要な実験動物である。体重は3～4kg。本センターでは、約1,700頭のカニクイザルを飼育している。

・SPF

SPF (specific pathogen-free) サルは、人為的に有害な病原体を除去したサルである。医科学研究にSPFサルを用いると、病原体の影響を受けない研究結果が得られる。

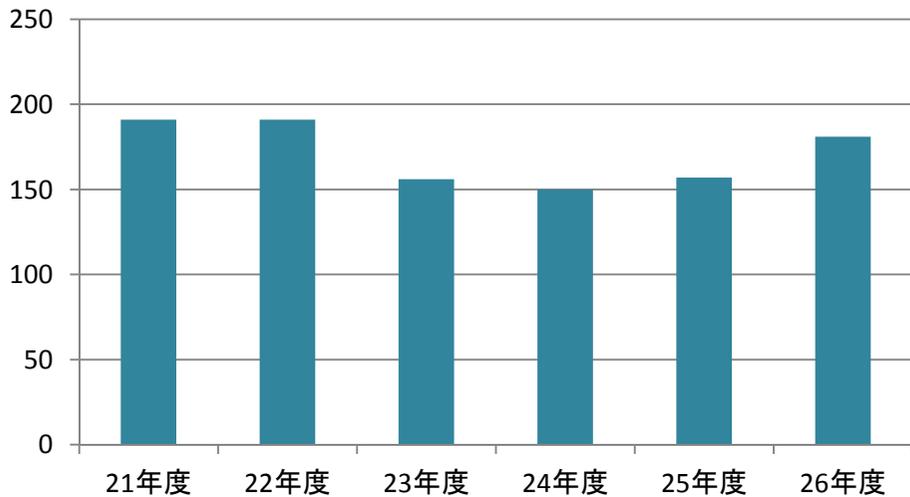
高品質の医科学研究用霊長類の繁殖・育成・品質管理・供給

各年度別のSPFサル数の推移

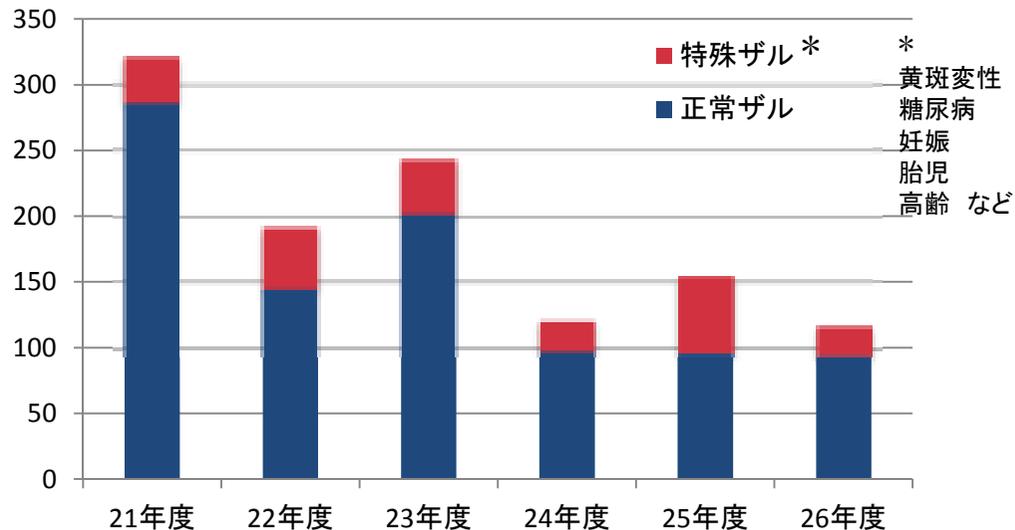
| 21年度 | 22年度 | 23年度 | 24年度 | 25年度 | 26年度 |
|------|------|------|------|------|------|
| 401 | 508 | 537 | 627 | 732 | 856 |

世界的にも貴重なSPFサルを継続的に増やすことに成功している(左上図)。また、安定的なカニクイザルの生産(左下図)及び供給(右下図)を行っている。

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



カニクイザルの安定的な生産と供給が可能！！

カニクイザルにおける血液ガス等血液学基準値の樹立

背景

- 循環器疾患は世界各国で大きな問題となっており、その病態解明、新規診断・治療法開発研究は極めて重要。
 - それらを対象とした再生医療・創薬研究などにおいては霊長類を用いた有効性・安全性評価の需要が増え続けている。
- 一方、霊長類における評価指標の中で特に循環器疾患等に重要な血液ガスに関する報告はほとんどないことから、今回その基準値樹立等を試みた。

材料および方法

カニクイザル64頭(雄20頭、雌44頭)の大腿動脈もしくは尾動脈より動脈血を採取し、血液ガス15項目および全血球計算18項目を測定し、解析を行った。



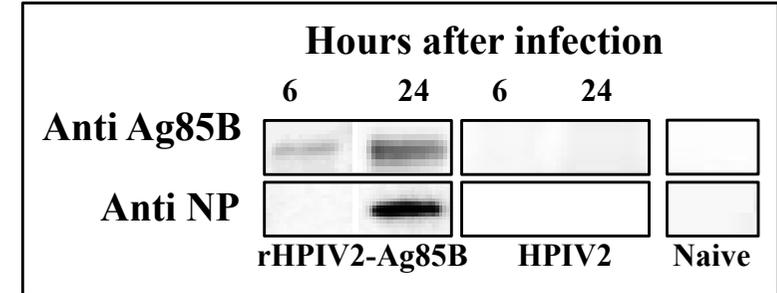
成果

- ◆ カニクイザルにおける血液ガスおよび全血球計算の基準値が樹立された。
- ◆ 加齢に伴う変化、性差が認められた。
- ◆ ヒトとの違いや相同性が明らかとなった。

これらの基準値、結果はサルを用いた循環器疾患研究に有益であると共に、サル自体の健康管理にも役立つものである。

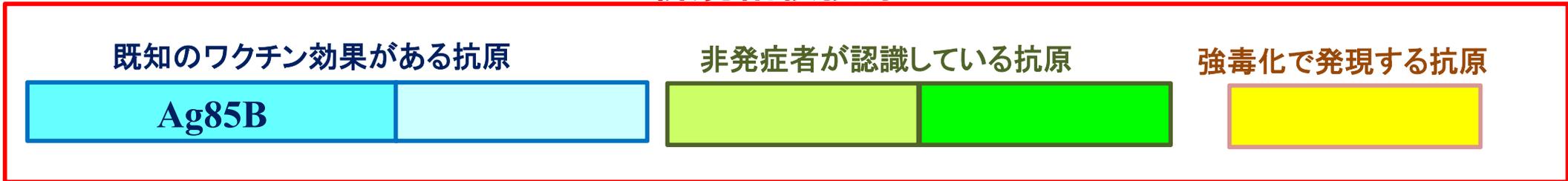
ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いた粘膜免疫誘導型結核ワクチン

結核ワクチンBCGは成人での肺結核予防に対する効果は示されていない。呼吸器粘膜における結核菌特異的な免疫反応の誘導を行うためにヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いた結核ワクチンを作製した。



新規結核抗原

Watanabe K. et al., VACCINE 2014



rHPIV2-Ag85B



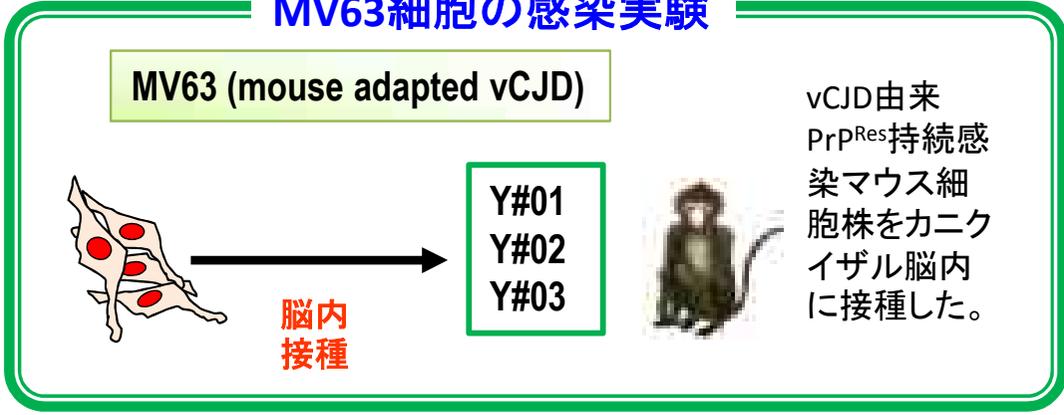
rHPIV2-CRL2



- 2013年 - 国内で新会社設立 ((株)クリエイトワクチン)
- 2014年 - 「Development of recombinant hPIV2 virus vector as a new TB vaccine」
GHIT (Global Health Innovative Technology Fund) 1st round (代表)
- 「粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発」厚生労働省感染症対策総合研究事業 (代表)
- 産業革新機構 (INCJ) がクリエイトワクチンに参画
- Bill & Melinda Gates Foundation がヒト治験のサポートを表明
- 2015年 - 「Development of recombinant hPIV2 virus vector as a new TB vaccine」
GHIT (Global Health Innovative Technology Fund) 2nd round 採択 (3月) (代表)
- 「粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発」厚生労働省感染症対策総合研究事業 (代表)

プリオン持続感染株を用いた プリオン病サル感染モデルの作出

MV63細胞の感染実験



VCJD由来プリオン持続感染細胞の
脳内接種ザルの経過観察

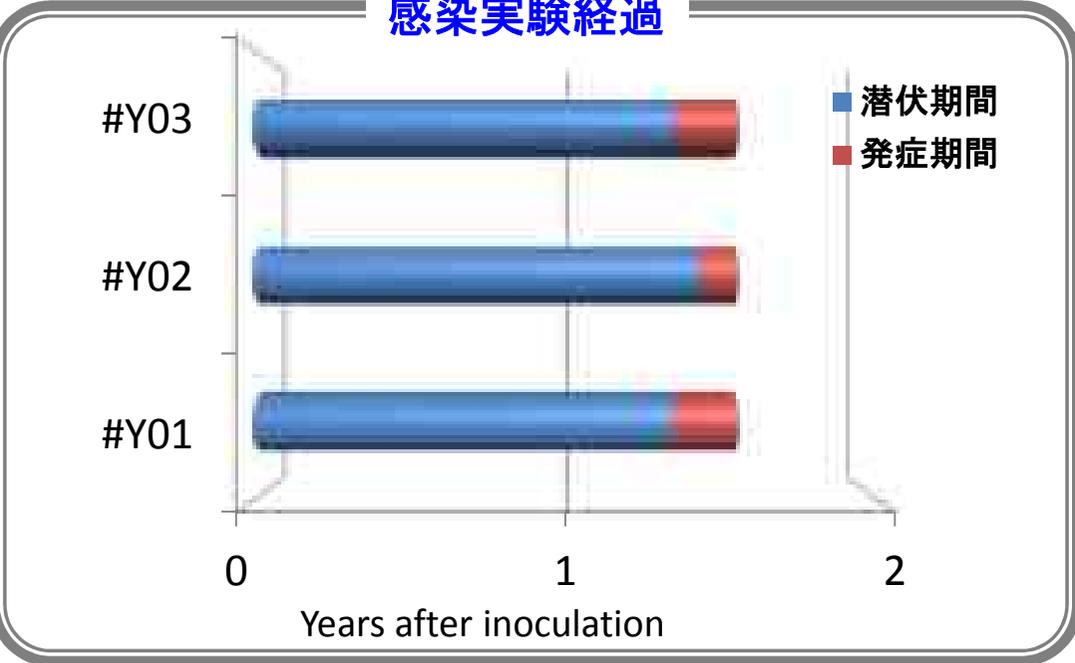


体液の経時的採材
行動解析の実施



感染1年4ヶ月から1年5ヶ月目に発症した

感染実験経過



世界初のヒトプリオン感染カニクイザルモデルが樹立された。

參考資料

アジュバント開発プロジェクト 平成26年度の業務計画

- **ワクチンアジュバントの細胞内および細胞間シグナルの分子基盤とその応用**
 - すでに世界的に上市されている、又は開発中のアジュバントに関する免疫学的機序解析を続行する。アジュバント投与によって起こる宿主免疫システムとの相互作用の時空間的なダイナミズムを生体レベルで解析する。
- **新規ワクチン技術、アジュバントの開発**
 - 第1世代核酸アジュバントの治験を推進し、第2世代のDDS-核酸アジュバントとしてベータグルカン-CpG-ODN複合体のGMP準拠での製造、安全性及び有効性を評価するための前臨床試験の準備を引き続き行う。
- **ワクチン、アジュバント開発研究の橋渡し、また審査行政等への働きかけ**
 - 基盤研を中心に発足させた「次世代アジュバント研究会」を受け皿とし、アジュバントの安全性、有効性の新たなバイオマーカー、評価法開発のための「アジュバントデータベース構築研究」を継続する。PMDAの専門委員、アジュバントのガイドライン作成の準備を行う。

平成26年度の研究進捗状況まとめ

課題1 マウス、ラットにおけるアジュバント投与後の各種臓器の遺伝子発現解析の実施

- 基盤研、感染研、およびCROで動物実験を行い、採取された臓器サンプルの遺伝子発現データ取得および解析を進め、

➡ アジュバントデータベースのプロトタイプを完成させた。

課題2 アジュバント関連治験ヒトサンプルから取得されたmiRNAデータの解析

- 血清中からチップで取得された約1200のヒトmiRNAデータの解析を進め、

➡ 各種表現型(発熱, 抗体価)およびアジュバントに関連した数種のバイオマーカー候補の抽出を達成した。

課題3 新規ワクチン、アジュバントの開発研究およびアウトリーチ活動

- チーム研究による新規ワクチン、アジュバントの開発研究を推進し、

➡ 第1世代の核酸アジュバントの医師主導型治験を開始した。第2世代のDDS機能つき核酸アジュバントを開発(企業導出予定)、その他約20種を同定。

課題4 ワクチン、アジュバント開発研究の橋渡し、また審査行政等への働きかけ

➡ 「次世代アジュバント研究会」の開催、PMDAの科学委員会、アジュバントガイドライン作成におけるWHO会議などのアウトリーチ活動を行った。

成果: 産官学AROによる日本初の 核酸アジュバント入りマラリアワクチン治験を終了

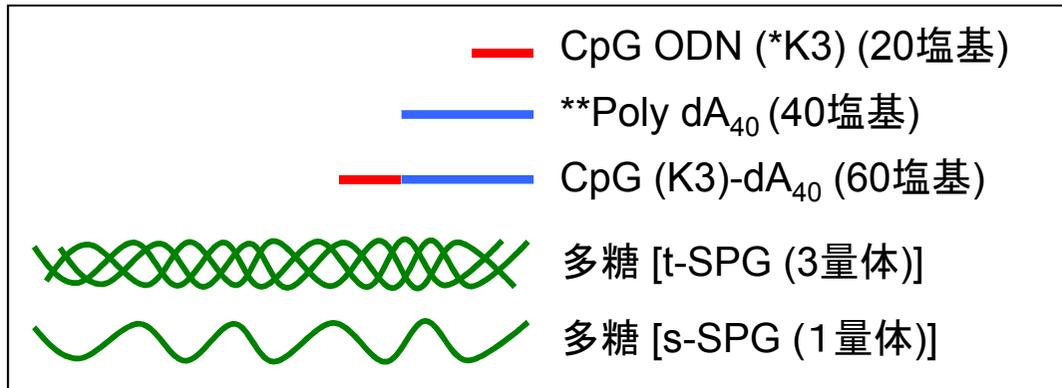
本研究の目的は、核酸アジュバントであるCpGをBK-SE36に添加し、免疫応答を高めた次世代マラリアワクチン(トラベラーズ)の臨床開発である。

マウス、及び、カニクイザルによる動物実験の後、2013-2014年に大阪大学附属病院未来医療センターにて本邦初の核酸医薬を含むBK-SE36 /CpGのPhase Ia (First in human)を実施した。



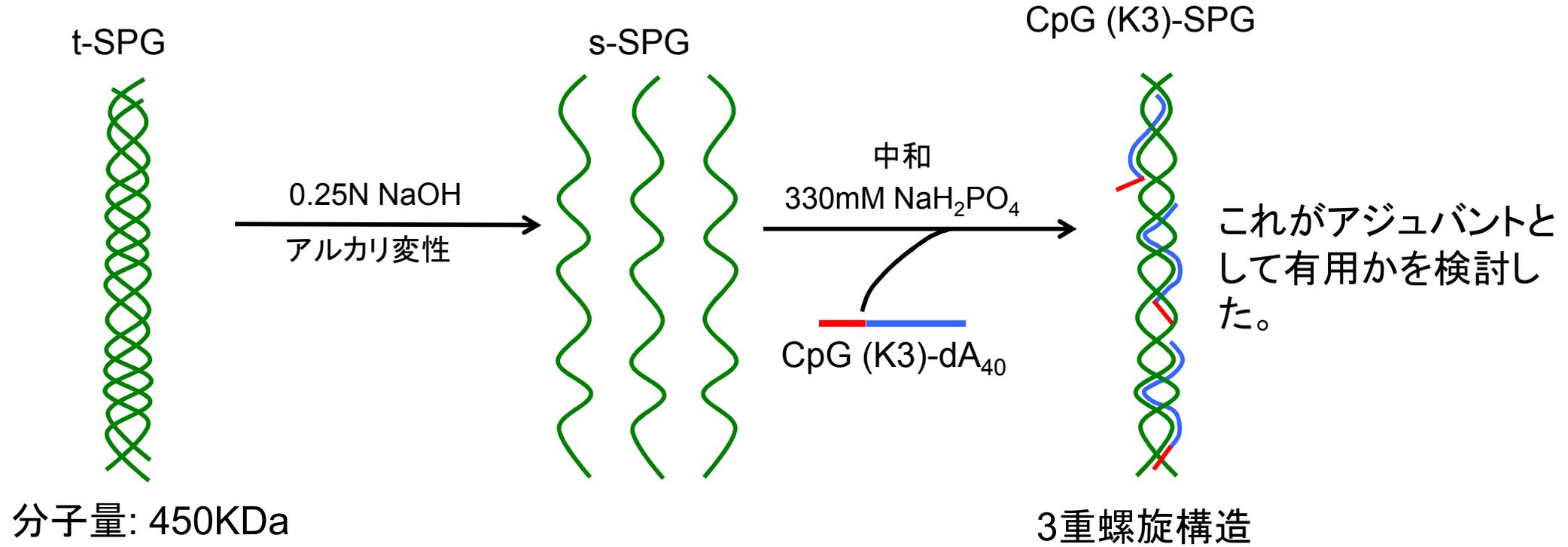
最終報告書は準備中であるが、安全性が示されるとともに、BK-SE36単独に比べて約3-5倍の抗体価の上昇を見た。CpGの安価な生産コスト(¥50/ドーズ)から、単にトラベラーズのみならず流行地域においてもより効果的なマラリアワクチンとなる可能性がある。

成果：第2世代核酸アジュバントの開発＝K3－SPG

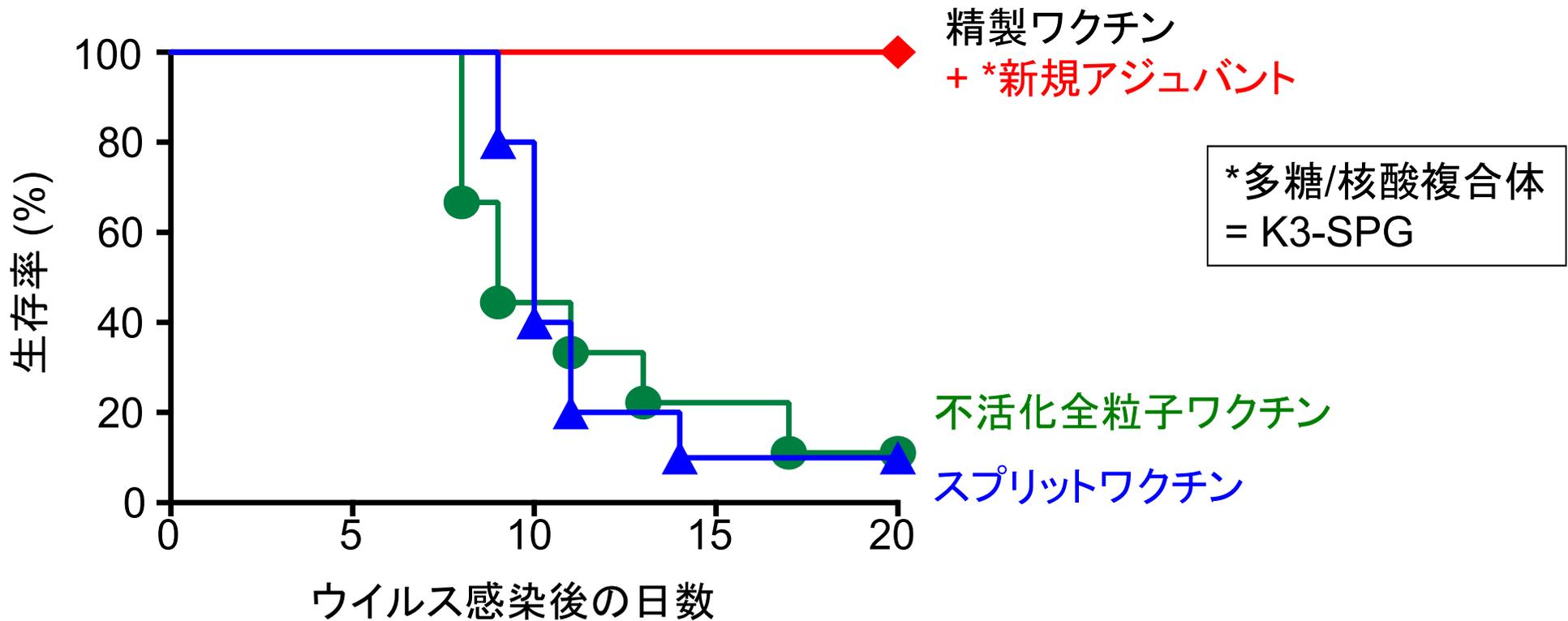


*合成核酸であるCpG ODNにはいくつかの型があり、今回はK型と呼ばれるCpG ODN (K3)を使用した。

**多糖と核酸の複合体作製にはこの配列が必須である。

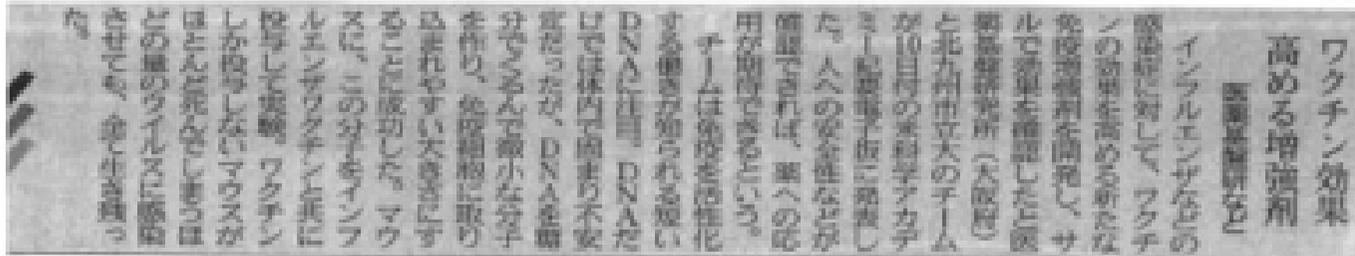


成果：第2世代核酸アジュバントの開発＝K3-SPG



インフルエンザスプリットワクチンの溶液と混ぜるだけで非常に高い有効性(感染防御能)を示す。

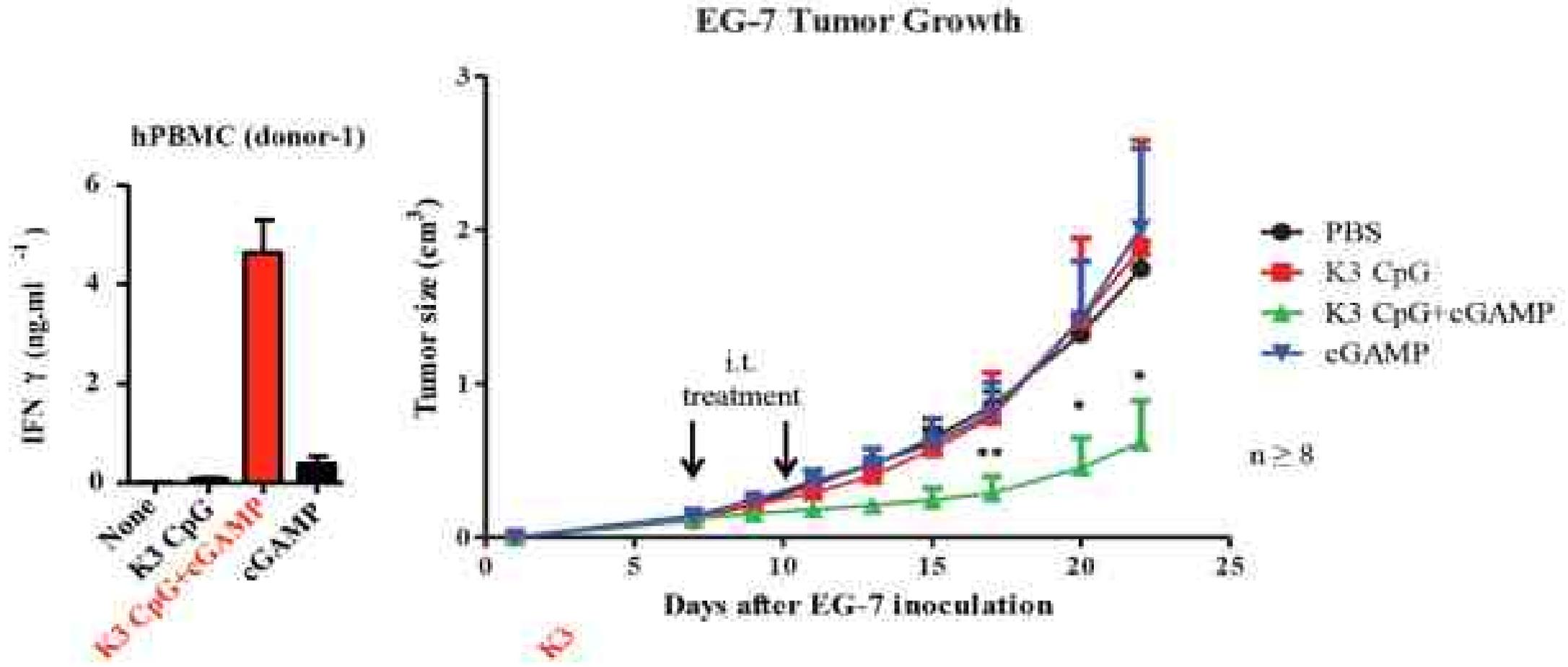
第2世代の核酸アジュバントの成果(PNAS 2014)は 読売新聞、日経新聞、毎日新聞(Web版)、時事通信、NHK、日刊工業新聞、日経産業新聞、日刊薬業などで取り上げられた。



インフルエンザ ワクチン効果高める新たな増強剤の開発
インフルエンザ ワクチンの効果を高める新たな増強剤を開発したと、医薬品開発のチームが発表し、論文が11月10日、米科学アカデミー紀要誌に発表された。
研究チームはインフルエンザ ワクチンの効果を高める増強剤として、2年後をめどに臨床試験(動物)を始めたとしている。アレルギートラップが人でも体内での効果が期待できるといふ。
開発したのは、人工DNAを原料でつくった物質。ワクチンに混ぜてマウスに注射すると、リンパ球の活性化に寄与し、抗体産生を促進する。従来のワクチンに比べて、大量のインフルエンザウイルスを接種するとマウスは死ぬが、この物質を混ぜると生存率が高くなるという。
今開発した人工DNAは、これまでワクチン増強剤の候補物質として知られていたが、効果が小さかった。効果が大きくなったことで、効果が大きくなったとみられるという。

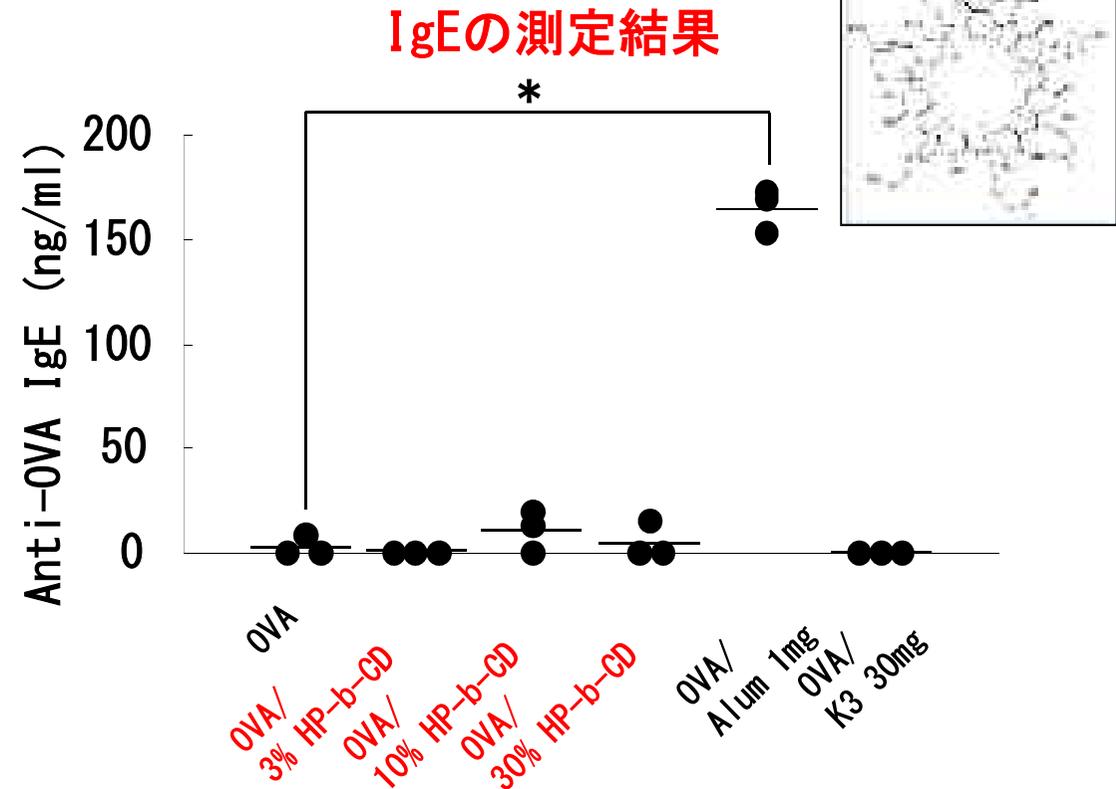
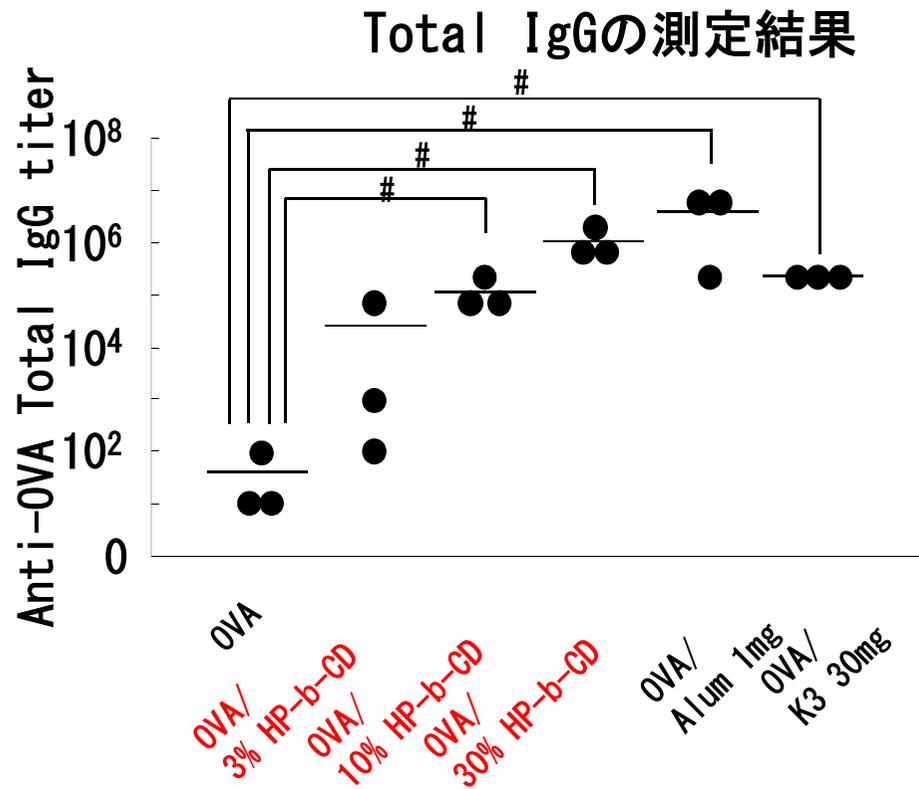


成果:がん免疫における核酸アジュバント (STINGリガンドとCpG/GODN)の相乗効果



Temizoz B et al *Eur J Immunol.* 2015.

成果：安全性の高い添加剤がアジュバントになることを発見— シクロデキストリン (Hydroxypropyl- β -CD)

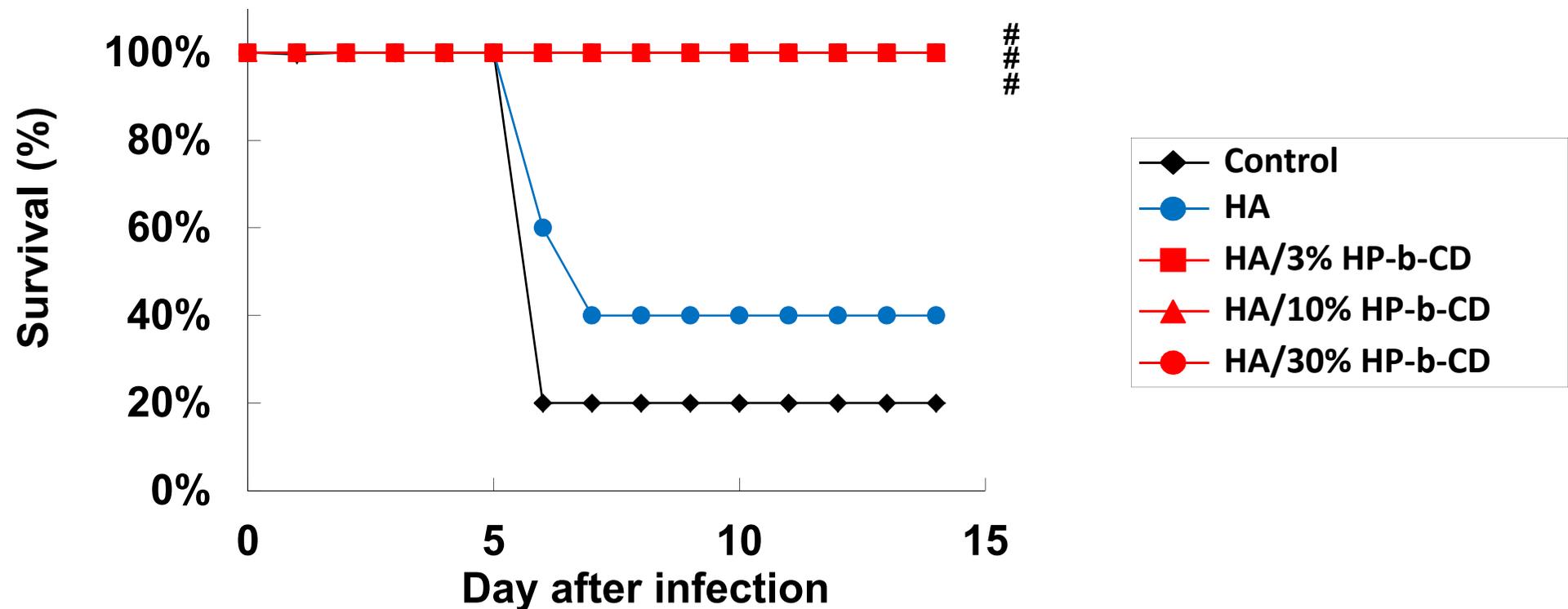


HP- β -CDはアラムアジュバント (Alum) と同等のIgG能を持つが、アラムの副作用でもあるIgEの産生誘導が低い

インフルエンザ HA split ワクチンにおけるシクロデキストリン (Hydroxypropyl- β -CD) のアジュバント効果

Virus: 4×10^4 TCID₅₀ A/Osaka/129/2009 (H1N1)

致死抑制効果

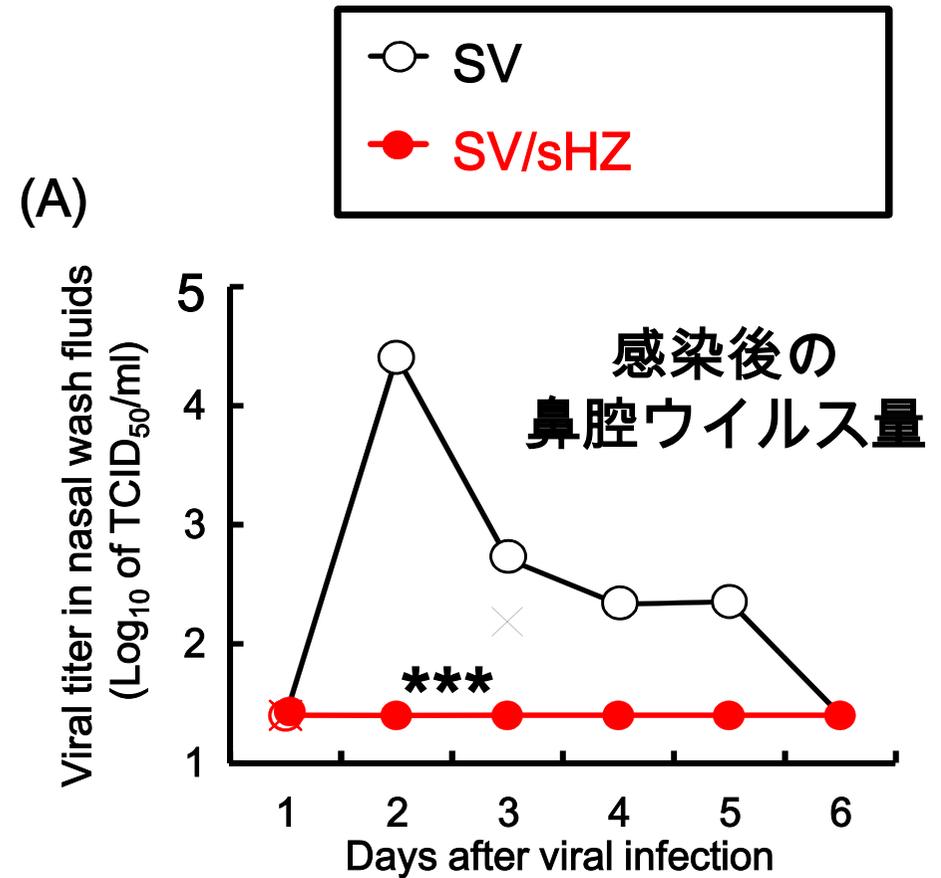
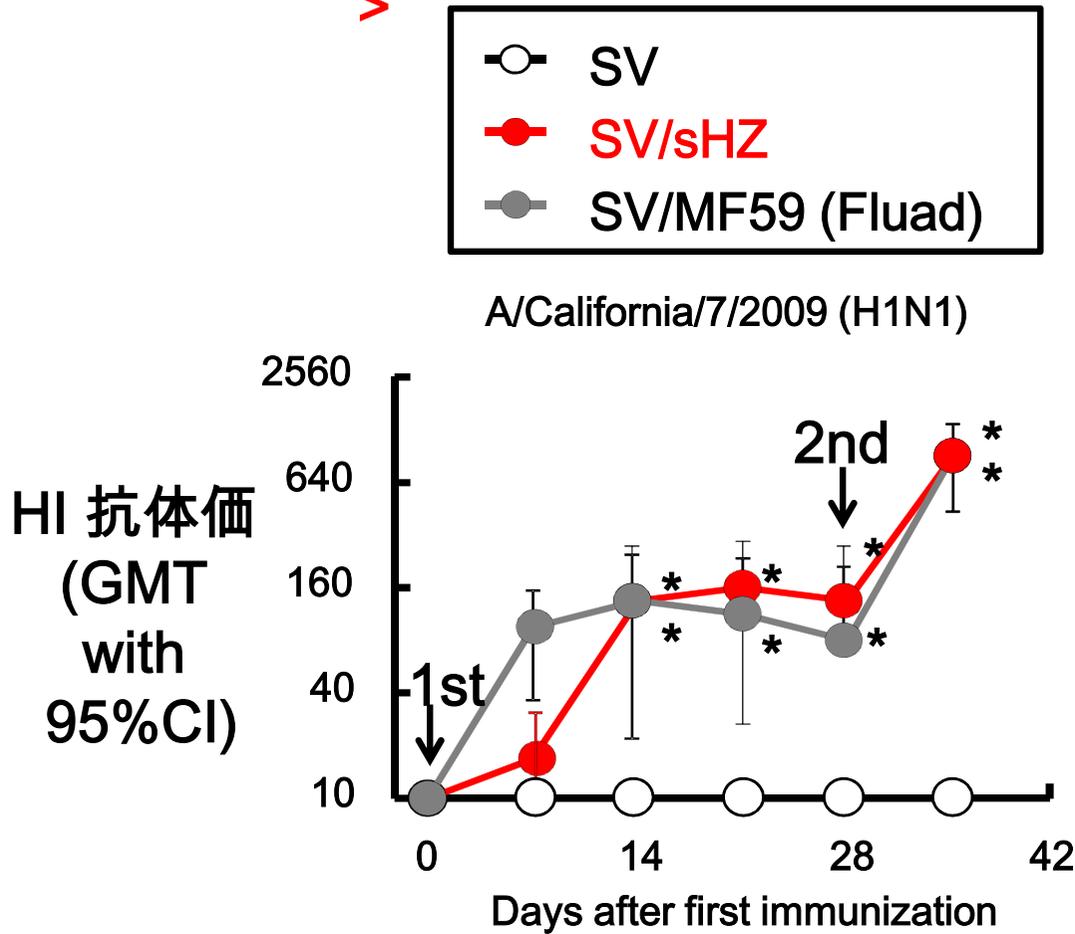


p<0.05 vs HA, Log-rank test and wilcoxon's test

HP-b-CDはHA split ワクチンの致死抑制効果を高めた。

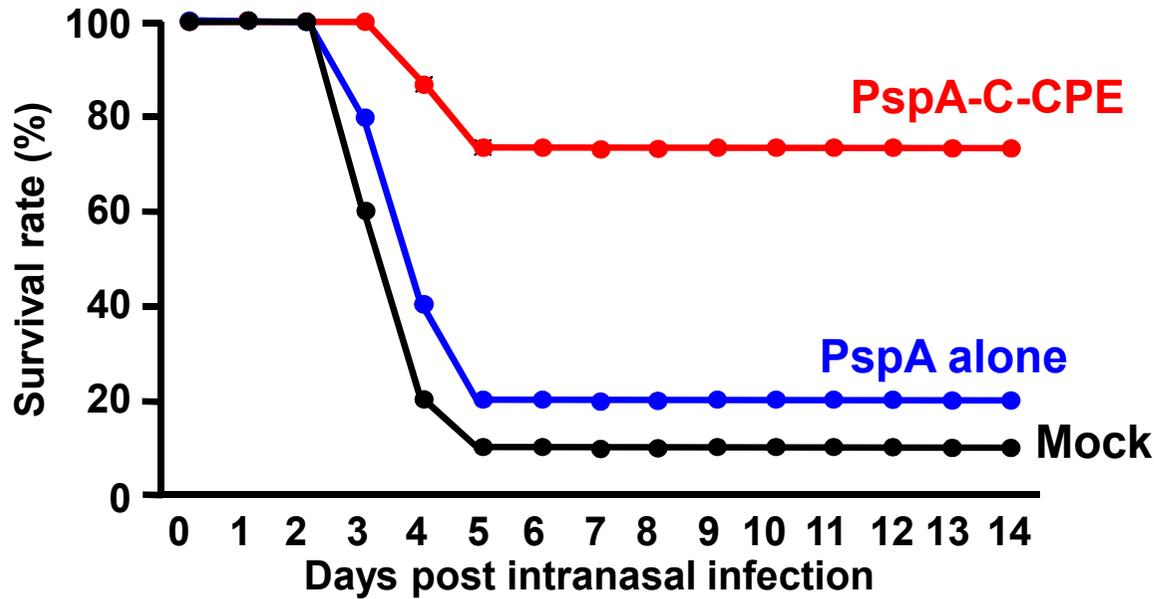
成果：上市されているアジュバント入りインフルワクチンに匹敵する防御効果を、新規アジュバント「ヘモゾイン」で達成

<フェレットを用いたインフルエンザワクチン、感染モデル>

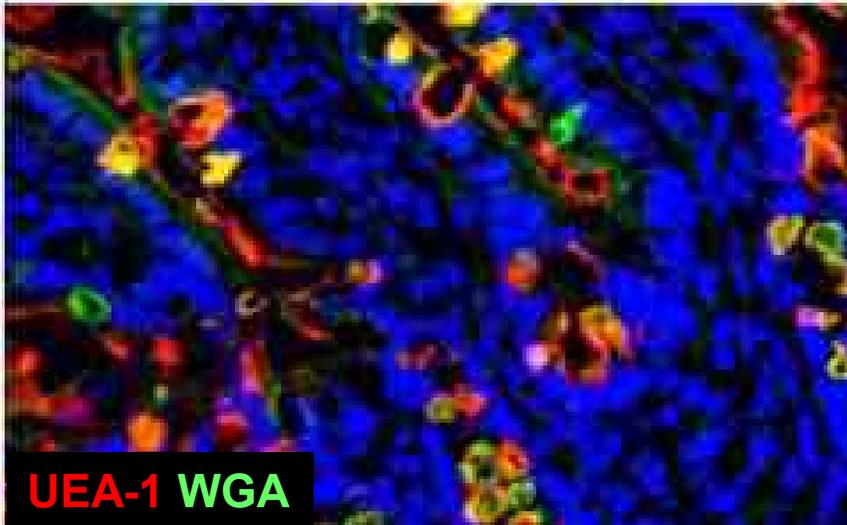


医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト 2014年の成果(1)

微生物を介した免疫制御機構の解明とアジュバント開発・免疫創薬への展開



ウエルシュ菌毒素C末断片をワクチンデリバリーに用いた経鼻肺炎球菌ワクチンの有効性を見いだした
Suzuki et al, PLoS One (in press)

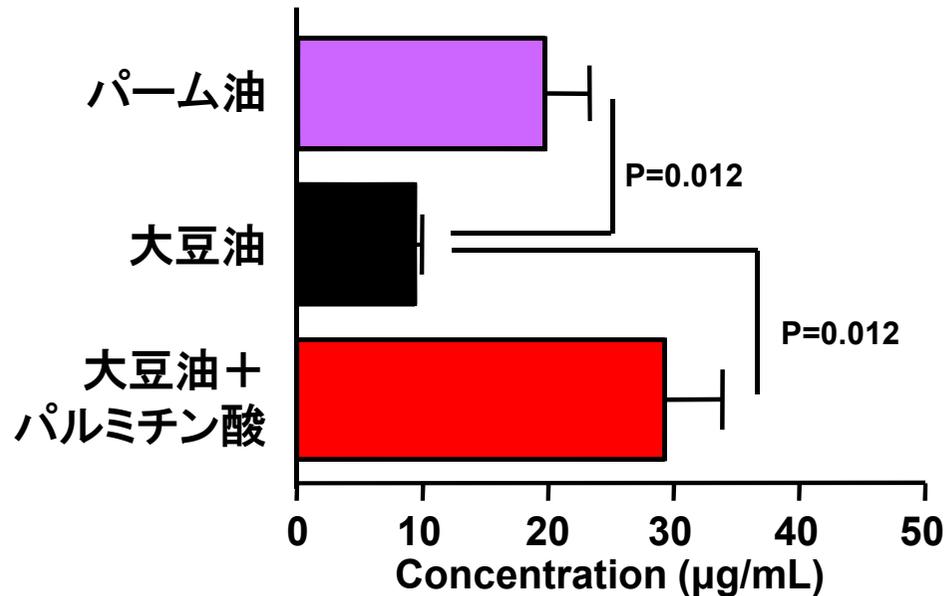


腸内細菌と自然リンパ球を介した上皮細胞の糖鎖修飾制御と生体防御について世界で初めて発見した
Goto et al, Science (2014)

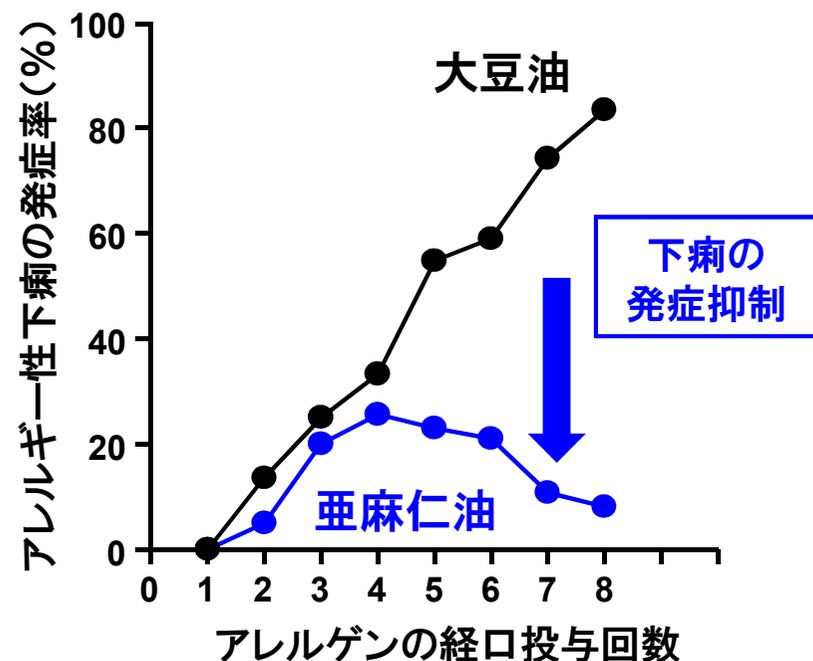
次世代型粘膜ワクチンの開発に向けた学術情報の集積と基盤技術の確立

医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト 2014年の成果(2)

栄養・食事成分を起点にしたアジュバント開発・免疫創薬への展開



パーム油ならびにパーム油に多く含まれるパルミチン酸を介した腸管IgA産生増強作用を世界で初めて発見し、ワクチン効果増強メカニズムと共に報告した
Kunisawa et al, J Immunol (2014)

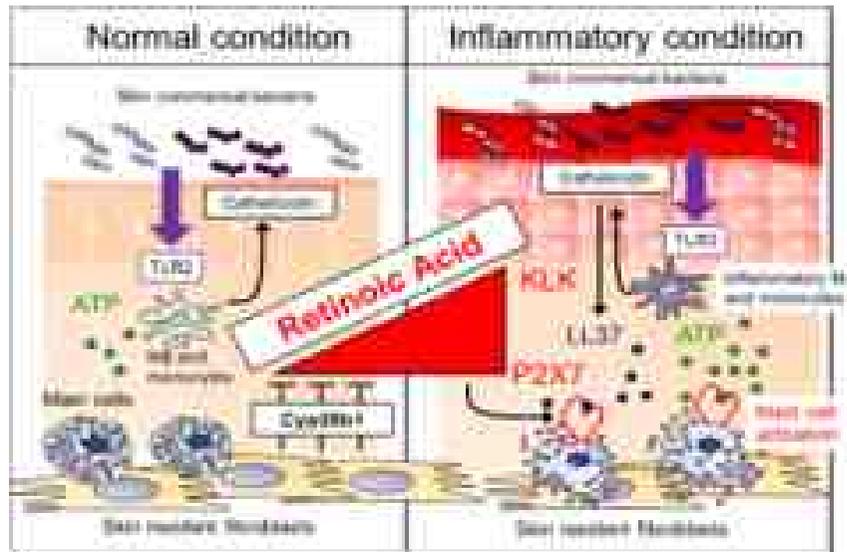


SCIENTIFIC REPORTS

亜麻仁油の持つ腸管アレルギー抑制効果を発見し、新規の内因性抗アレルギー性脂質メディエーターの同定と共に報告した
Kunisawa et al, Sci Rep (in press)

医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト 2014年の成果(3)

栄養・食事成分を起点にしたアジュバント開発・免疫創薬への展開



Immunity
Published by Cell Press

ビタミンA依存的マスト細胞活性化制御機構と皮膚炎との関連を世界で初めて見いだした
Kurashima et al, Immunity (2014)

その他、

(1) 内在性因子を介した炎症制御(大阪大学や所内研究室との共同研究)

Kishita K et al, Int Immunol (in press)

Sanosaka et al, Immunology (in press)

Suenaga et al, J Immunol (2014)

(2) ヘルペスウイルスに対する生殖器免疫応答(東京大学との共同研究)

Kimura et al, J Virol (2014)

(3) 腸管アレルギーにおけるリンパ節機能(東京大学との共同研究)

Adachi et al, PLoS One, 2013

欧文総説4報、邦文総説12報、招待講演13回

幹細胞の効率的分化と培養環境の整備

発生の分子機構の解明



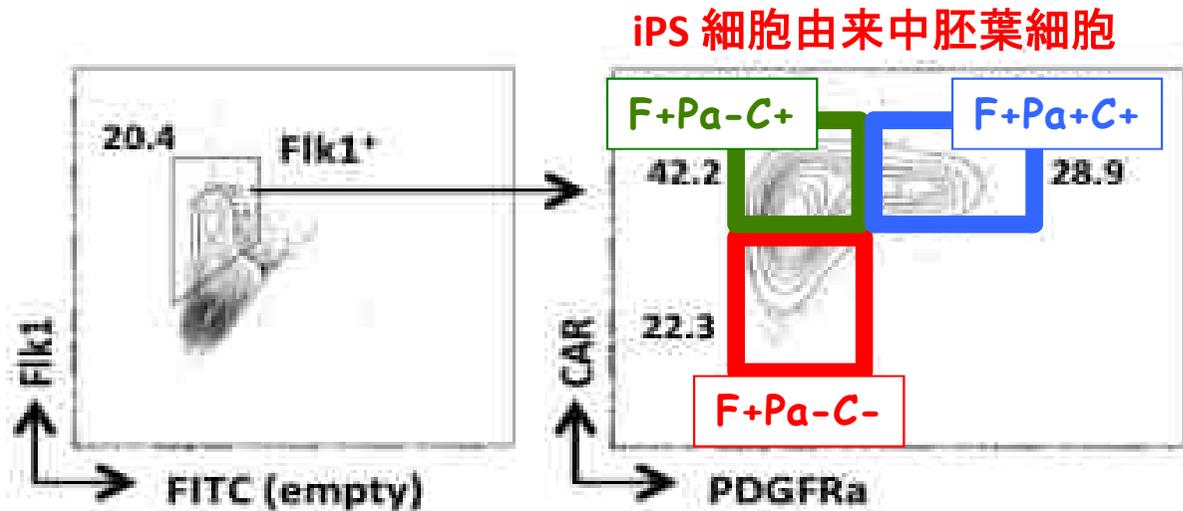
幹細胞分化誘導技術の開発

薬物の有効性評価系の開発

新規細胞治療薬の開発

薬物の毒性スクリーニング系の開発

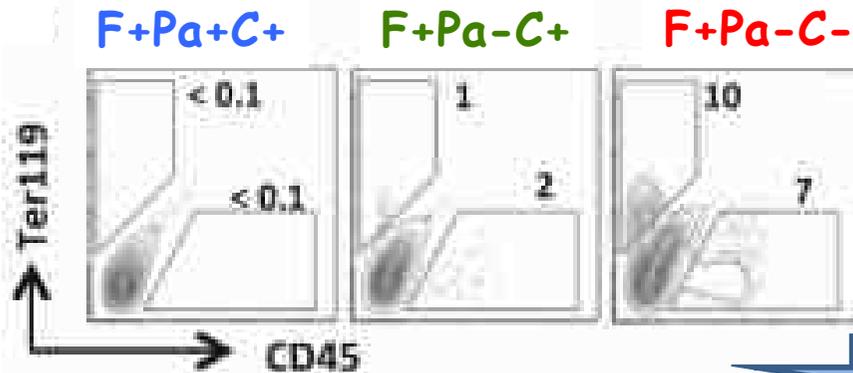
PDGF 受容体 (Pa) と細胞接着分子 CAR (C) の発現を指標とした iPS 細胞由来中胚葉 (Fik1 (F)+)細胞における心筋前駆細胞と血液前駆細胞の分離



iPS 細胞由来中胚葉細胞は、Pa と CAR の発現を指標として、F+Pa+C⁺ 細胞画分、F+Pa-C⁺ 細胞画分、F+Pa-C⁻ 細胞画分の3つに分離されることが明らかとなった。

血液細胞マーカーの発現

心筋細胞マーカーの発現



cTNT

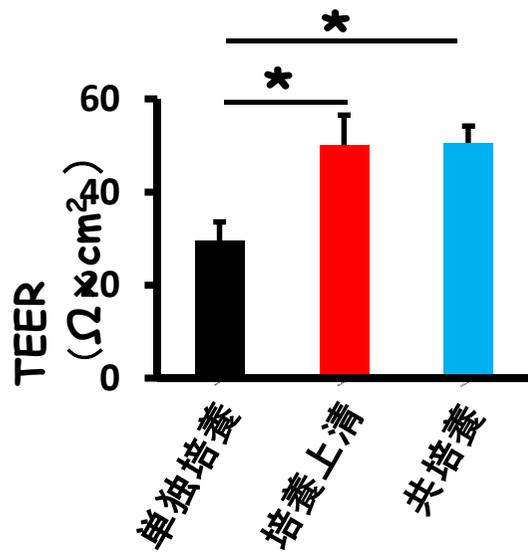


細胞接着分子 CAR は iPS 細胞由来 Fik1 陽性中胚葉細胞に混在する血液細胞と心筋細胞を分離することのできる新規細胞表面マーカーであり、特に心筋細胞に関しては、既存の Pa よりも精度の良い分離を可能とする有用なマーカーであることが示された。

グリオーマ細胞培養上清を用いたヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞の脳血管内皮細胞への成熟化誘導

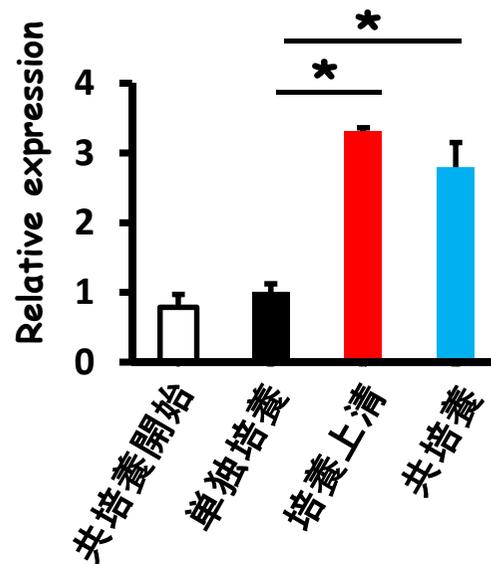
C6 グリオーマ 細胞培養上清を用いた培養により、ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞が脳血管内皮細胞の特徴である強固なタイトジャンクションを形成するかどうか検討した。

TEER測定



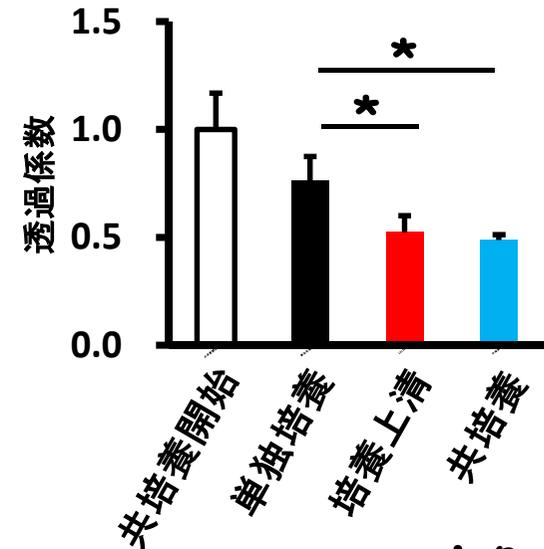
遺伝子発現解析

Claudin-5



物質透過性の測定

FITC-Dextran



* p < 0.05

ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞を C6 グリオーマ細胞培養上清を用いて培養することにより、C6 細胞と共培養した場合と同様に、タイトジャンクション形成が促進されることが明らかとなった。したがって、ヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞の作製にあたり、全ての工程を無血清・無フィーダー細胞条件下で行うことが可能となった。

由来の異なるヒト iPS 細胞を用いたマスト細胞への分化誘導効率の違い

iPS 細胞が由来する元細胞の情報を記憶しているのか、皮膚由来iPS細胞(201B7)と血液細胞(T細胞)由来iPS細胞(NEPB)を用いて検討した。

(胚様体)

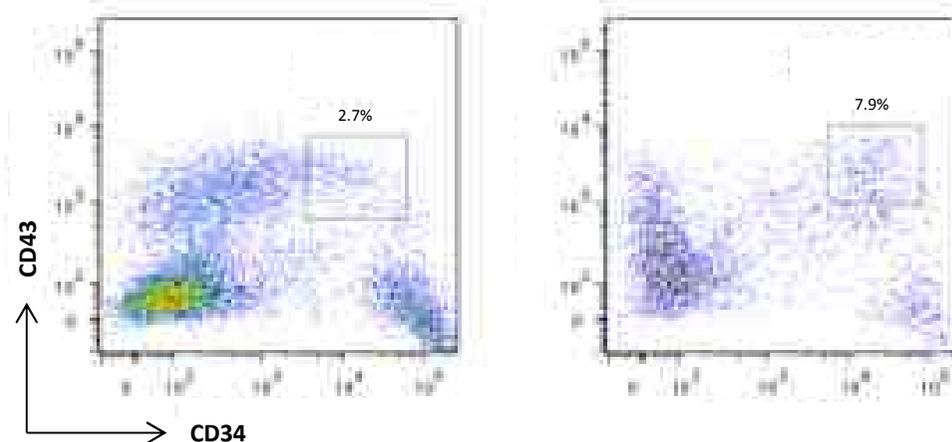
201B7

NEPB #22



201B7

NEPB #22



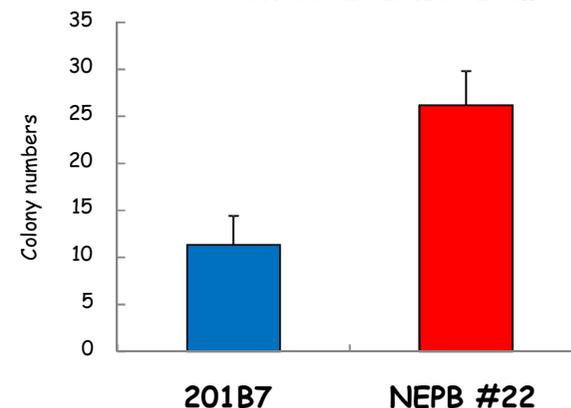
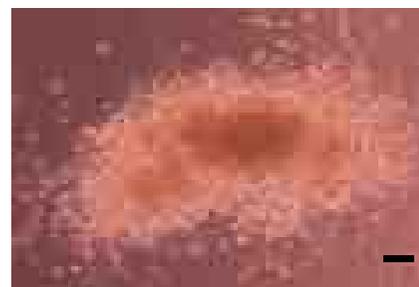
iPS 細胞由来
血液前駆細胞



IL-6, IL-3, SCF



メチルセルロース培地



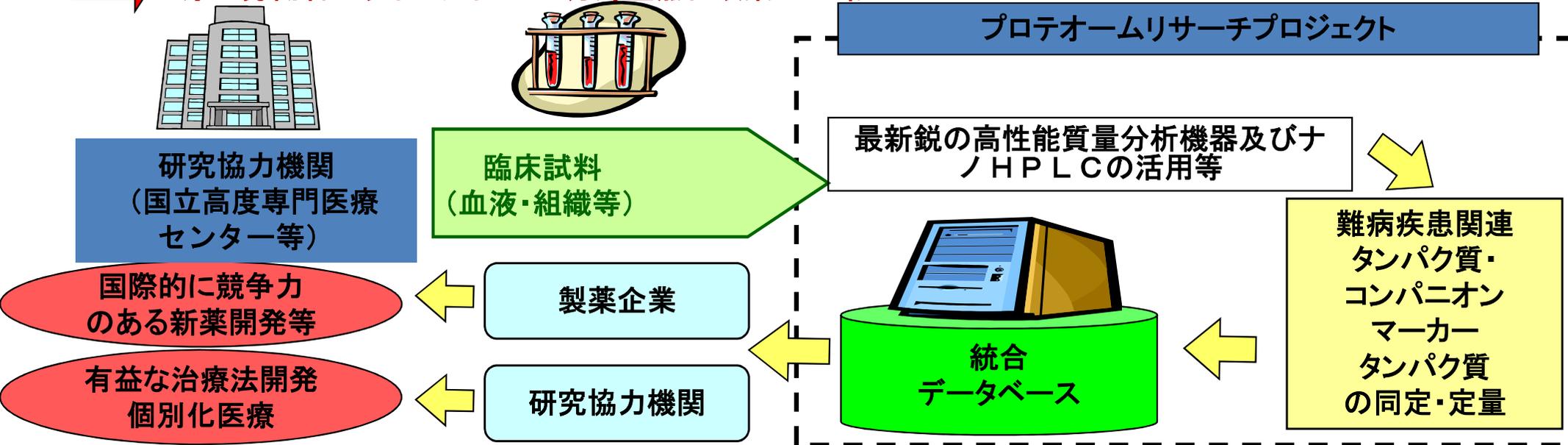
血液細胞由来 iPS 細胞は皮膚由来 iPS 細胞と比較し、血液前駆細胞およびマスト細胞様細胞への分化誘導効率が高いことが示され、薬物免疫毒性を in vitro で評価するための基盤技術になるものと期待される。

難病疾患関連タンパク質・コンパニオンマーカート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や薬効予測・薬剤選択に有用な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・治療法開発及び個別化医療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難病・難治性疾患の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. 個別化医療に資する薬効予測・薬剤選択マーカー探索 →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

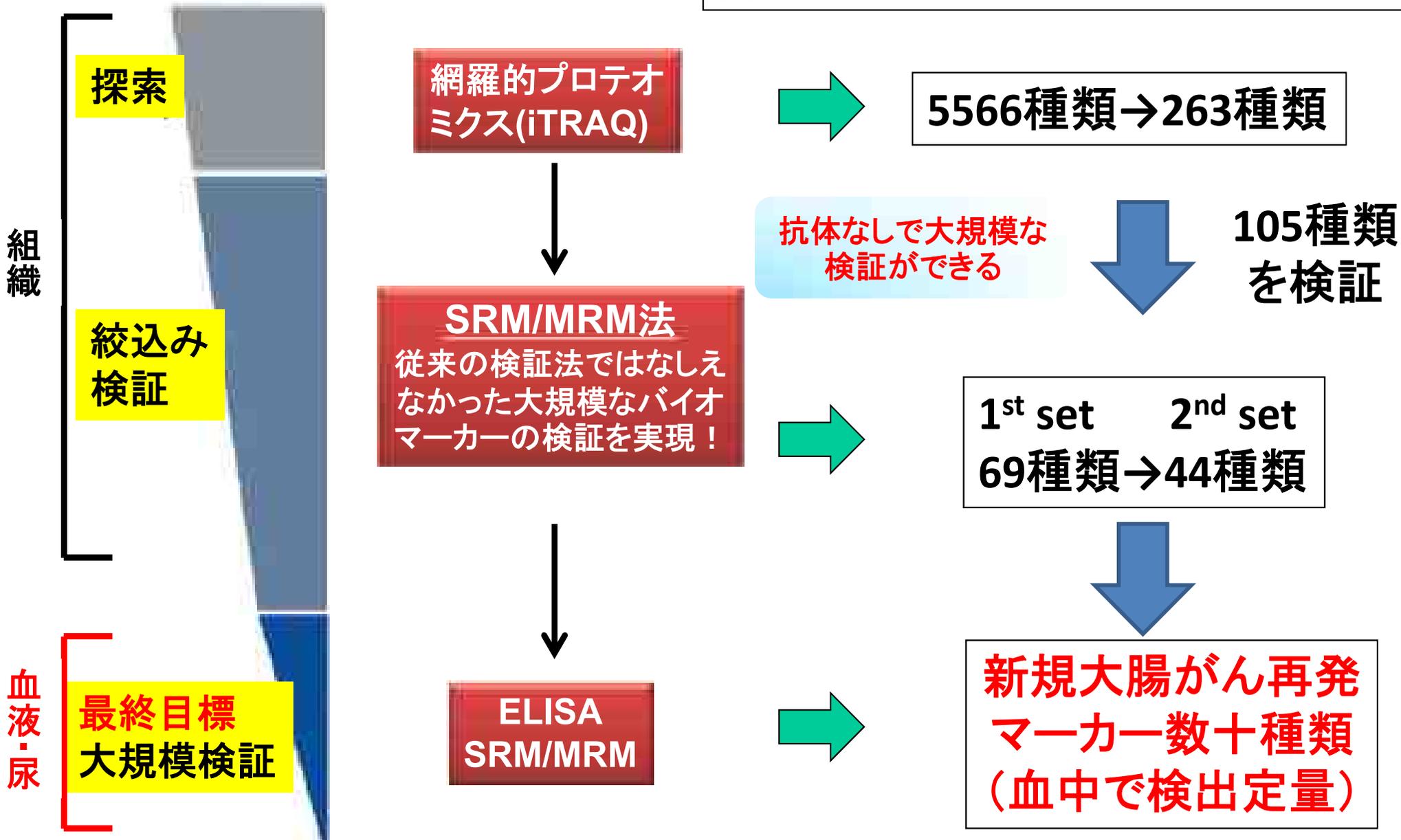
4. 経済的意義

◆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

大腸がんマーカー候補タンパク質の大規模検証と血液診断への応用

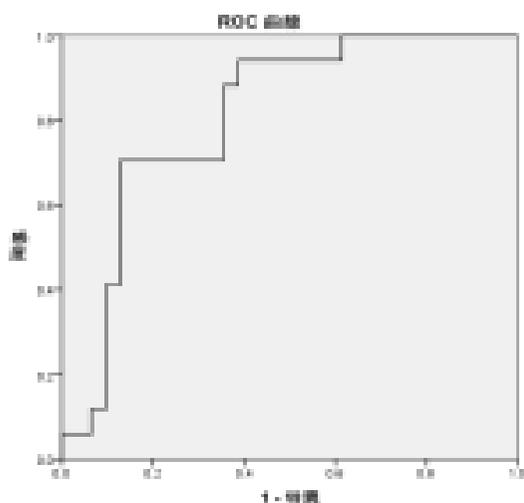
特願2014-110293、Kume et al, Mol Cell Proteomics 13: 1471-84, 2014



血中エクソソームを用いた大腸癌再発診断法の開発

特願2014-11029、Kume et al, manuscript in preparation

遺伝子A

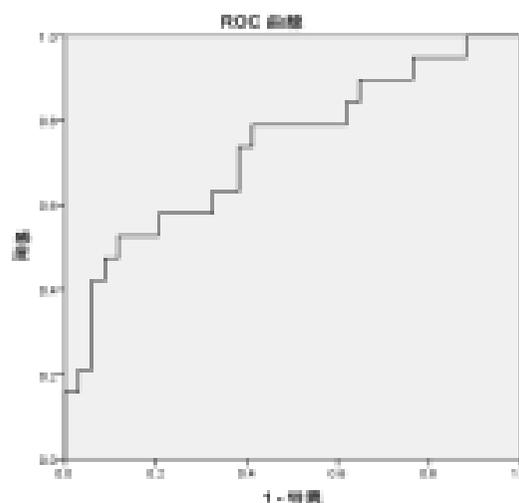


AUC: 0.808

cutoff 0.0136 (Area ratio)

感度 70.6
特異度 87.1

遺伝子B

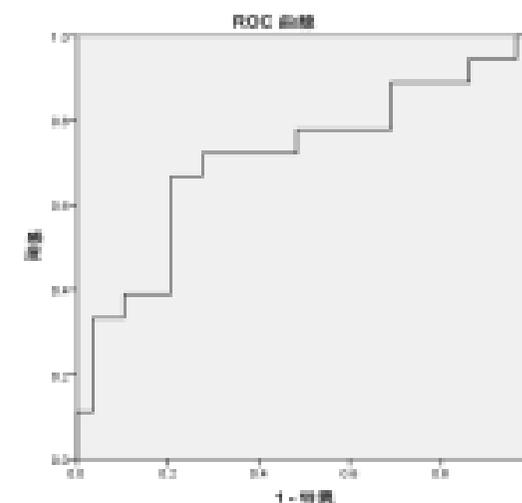


AUC: 0.709

cutoff 0.0134 (Area ratio)

感度 66.7
特異度 79.3

遺伝子C



AUC: 0.732

cutoff 0.0276 (Area ratio)

感度 73.7
特異度 61.8

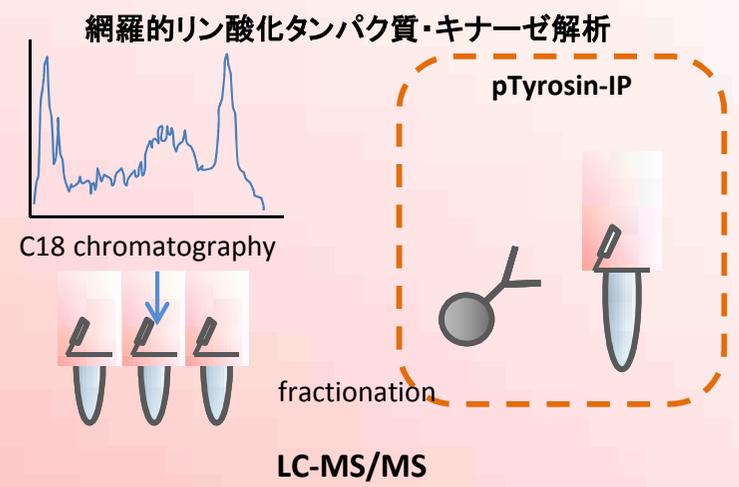
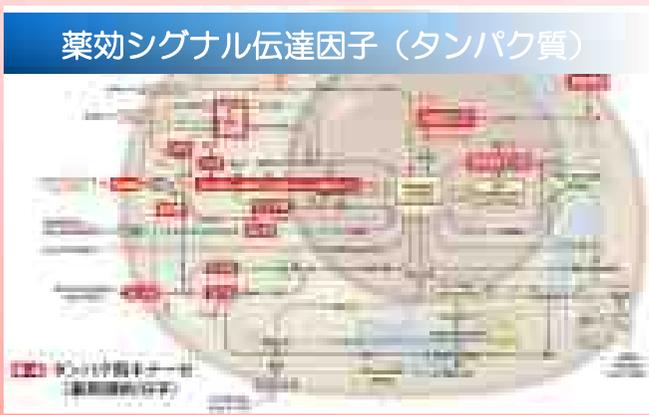
3種類の大腸癌再発診断マーカー候補は進行大腸癌のゲノム上の増幅が報告されている染色体領域に存在→ゲノム上の異常を血中で検出できる可能性

コンパニオン診断薬創出のための新規評価系の確立



薬の効果予測・耐性克服のための新しいバイオマーカーが必要

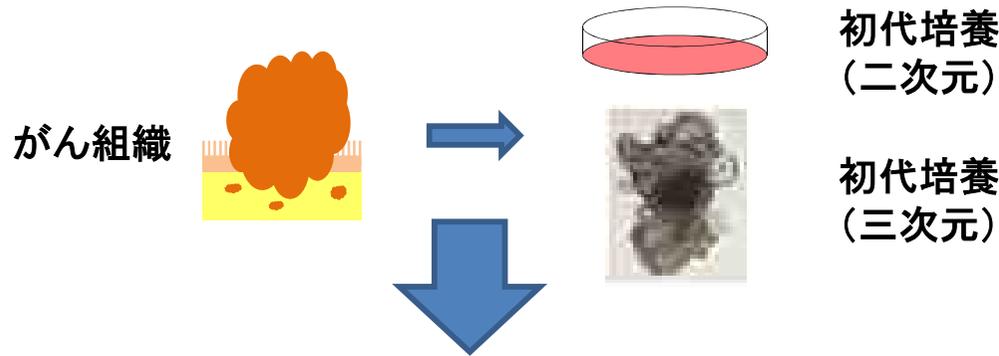
プロテオミクスを用いた網羅的リン酸化タンパク質・キナーゼ解析手法の開発



一度に3万種類のリン酸化タンパク質の同定に成功

- 薬効予測・薬剤選択
- 耐性を克服する新規創薬ターゲット

個別化医療のための薬効予測・薬剤選択マーカー同定法開発



リン酸化プロテオーム解析

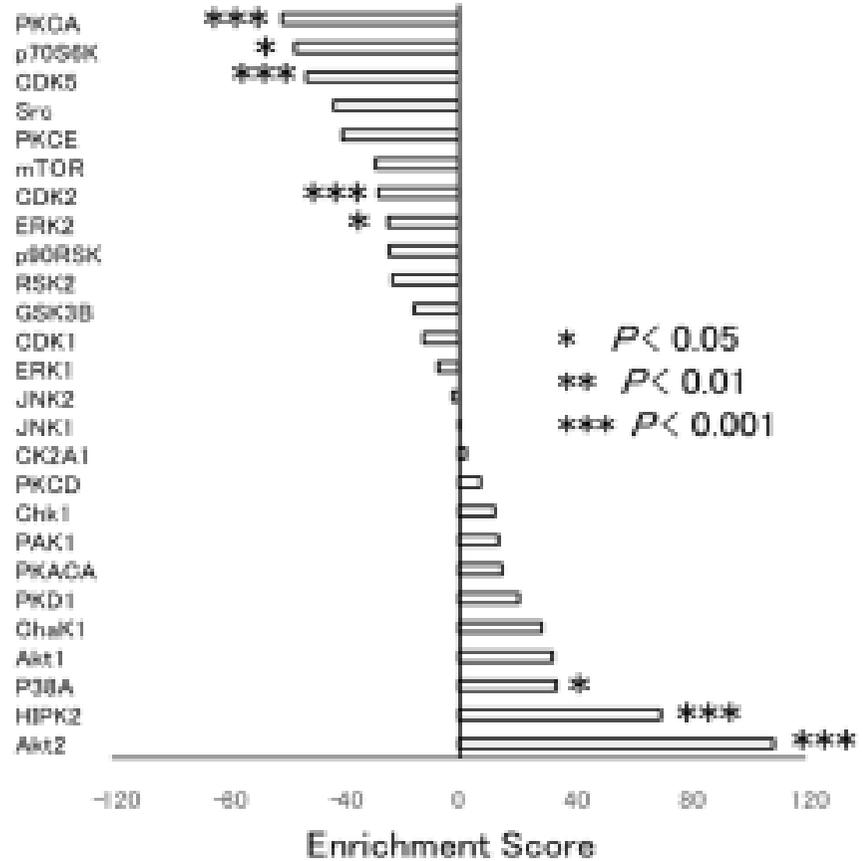


データベース解析

リン酸化モチーフデータベース
キナーゼ-基質予測データベース

分子間相互作用データベース
タンパク質複合体データベース

活性の高いキナーゼ→薬剤標的



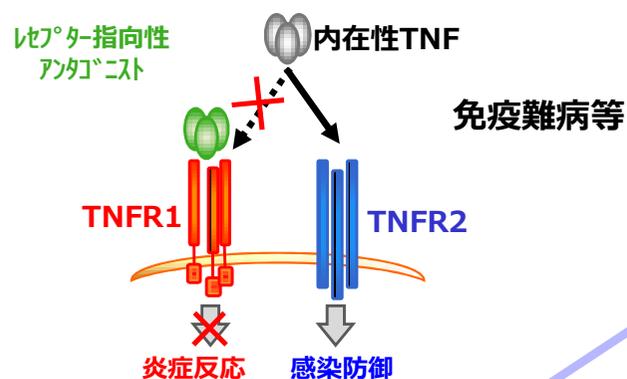
- ✓ 薬剤感受性予測
- ✓ 薬剤選択
- ✓ 薬剤耐性克服

研究の特色・独創性・必要性

タンパク質工学を駆使した独自の創製基盤技術を用いて、新規バイオ医薬、DDS医薬候補の独自開発とアカデミア創薬の支援により、創薬実用化への橋渡しを推進する。

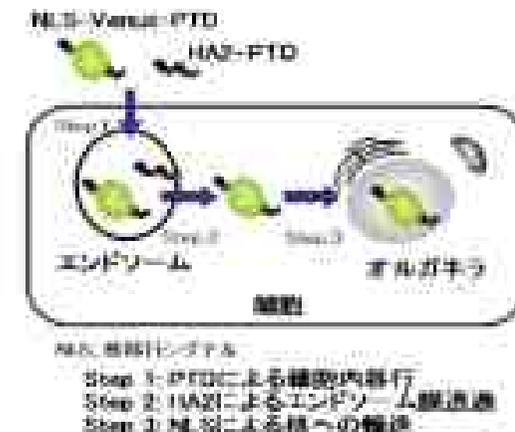
機能性たんぱく質改変体創製技術

サイトカインシグナル制御薬の創製



ペプチド・合成高分子キャリアによるドラッグデリバリー (DDS)技術

体内動態・細胞内動態の制御



タンパク質工学
DDS等を駆使した
独自の創薬基盤技術

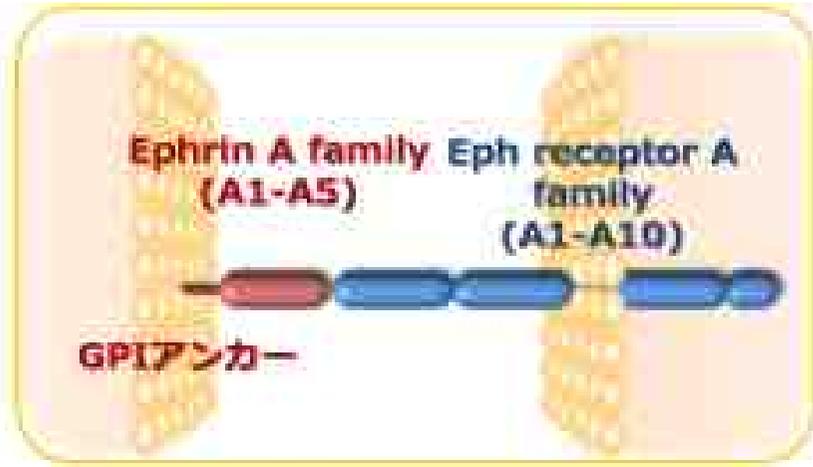
抗体ライブラリ技術 抗体プロテオミクス技術



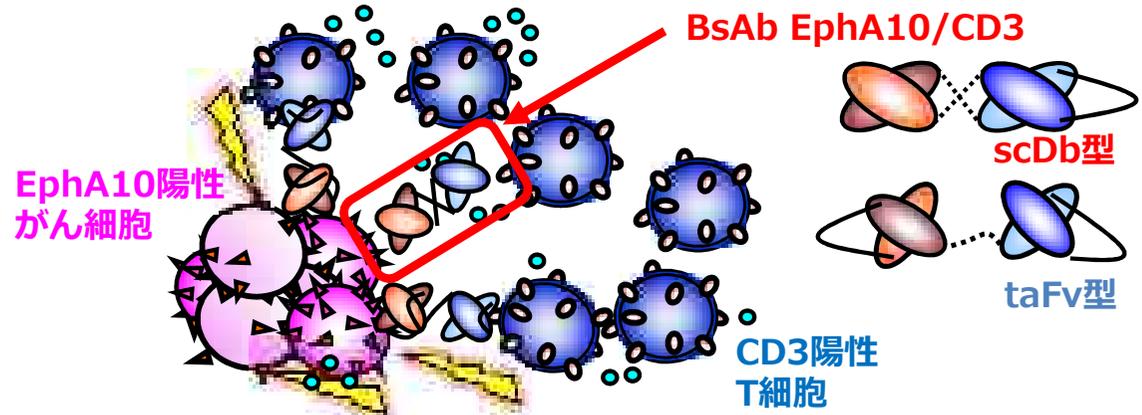
創薬標的の探索・絞り込み
抗体医薬シーズの創製

がんを標的とした高機能化抗体の創製技術の開発

当プロジェクトで同定した
乳がん関連膜タンパク質
Eph receptor A10 (EphA10)

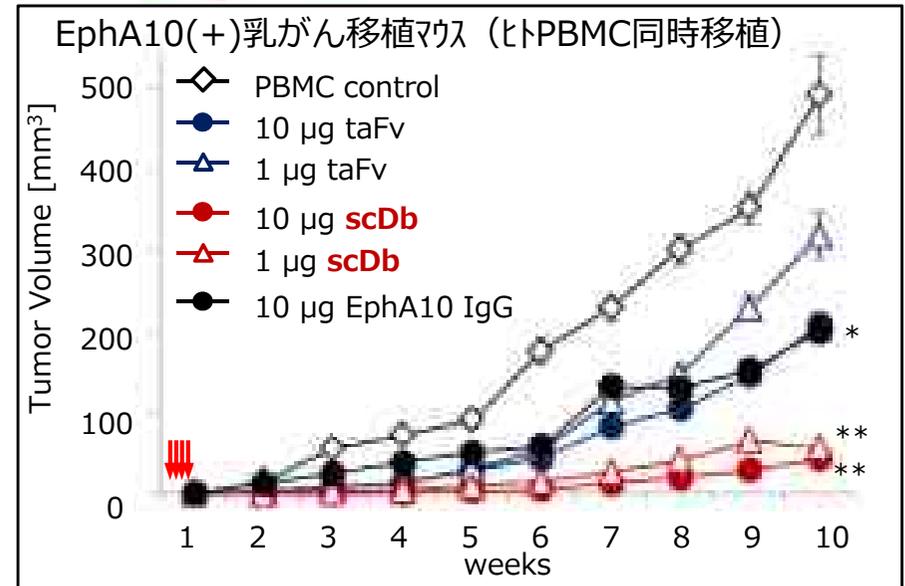


従来型IgG抗体よりも有効性に優れた次世代型抗体
としての二重特異性抗体 (BsAb EphA10/CD3)



H25年度までの成果

- 有効な治療法のないTriple negative乳がん症例の67%に発現
- 正常組織では精巣のみに発現
- 乳がん細胞の増殖促進に関与
- 独自に作製した抗体により、腫瘍増殖抑制効果を発揮
- 前立腺癌にも発現し、治療標的として有用



・Nagano et al. J Controlled Release 2014
・Nagano et al. BBRC 2014

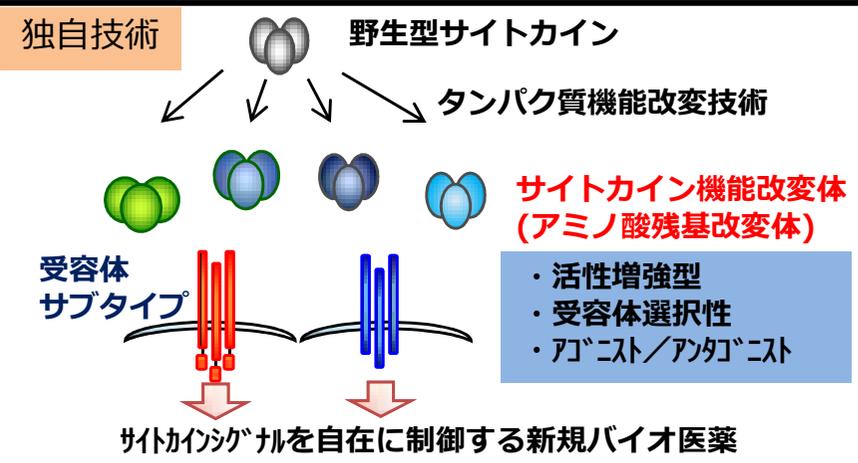
新規に創製したEphA10とCD3を同時に認識する二重特異性抗体 (特にscDb型) が、従来のIgG型抗体よりも高い抗腫瘍効果を発揮し、次世代型抗体医薬として有望であることを明らかとした。

タンパク質機能改変技術による次世代型バイオ医薬の開発

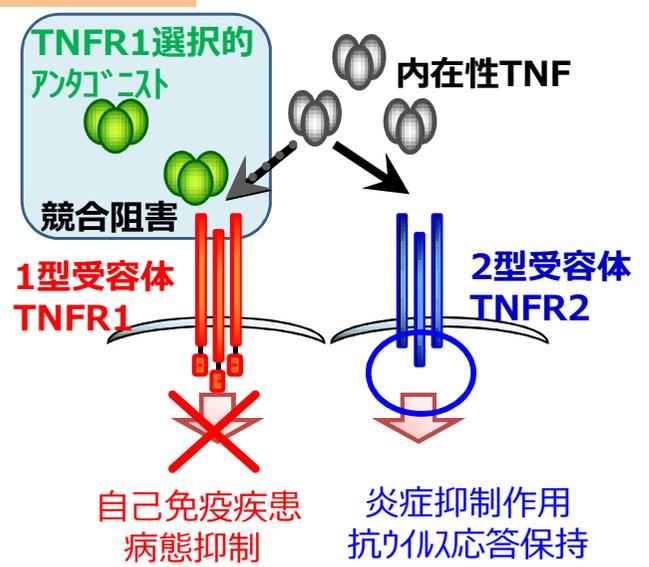
— 2型TNF受容体の創薬標的としての可能性 —

H25年度までの知見：

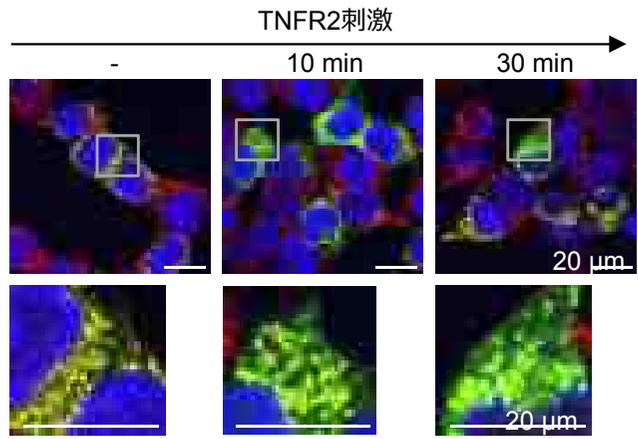
- ・独自の“タンパク質機能改変技術”により、免疫疾患の病態に関わるTNFR1のみを阻害し、炎症抑制や抗ウイルス応答などに重要なTNFR2は阻害しない新規TNFR1選択的アンタゴニストを創製し、病態モデルマウスで有効性を明らかにした。
- ・TNFR2のシグナル制御が免疫疾患等の新たな創薬シーズとして有用である可能性が示された。



創薬コンセプト



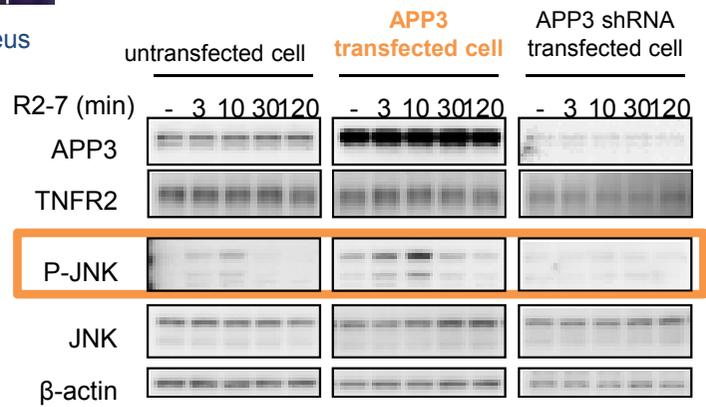
H26年度は、TNFR2に着目した創薬の可能性をより明確にするため、未解明な点が多いTNFR2の細胞内シグナル機構の解析を試みた。



Red: mitochondria Green: APP3 Blue: nucleus

当プロジェクトで同定したAPP3(aminopeptidase P3)は、TNFR2にリガンドが結合すると、ミトコンドリアから細胞質に移動してシグナル伝達に関わる。

APP3は、JNKを介するシグナル伝達経路の活性化に必要である。



TNFR2に相互作用する機能未知タンパクAPP3を同定するとともに、APP3がTNFR2からのシグナル伝達に必要な分子であることを明らかとし、TNFR2を標的とした創薬の有用性確立につながる知見を得ることができた。

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

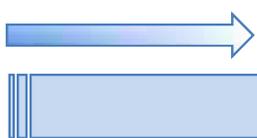
糖・脂質の代謝異常は様々な疾患の原因であるのみならず、疾患の増悪化に関与します。当プロジェクトでは、難病を中心にそれぞれの疾患に関わる糖・脂質代謝異常を検索し、治療法・治療薬・創薬マーカーの探索を行うことを目的に研究を行っております。



創薬モデルシステムの開発

モデル動物 + 低分子化合物 (既存薬 + 新規化合物 + 植物エキス)

脳梗塞の創薬標的の発見



認知症の克服研究へと展開

共通点: ミトコンドリア機能亢進

神経変性難病の創薬標的

脊髄小脳変成症・認知症等

肥満の創薬標的(SIK)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

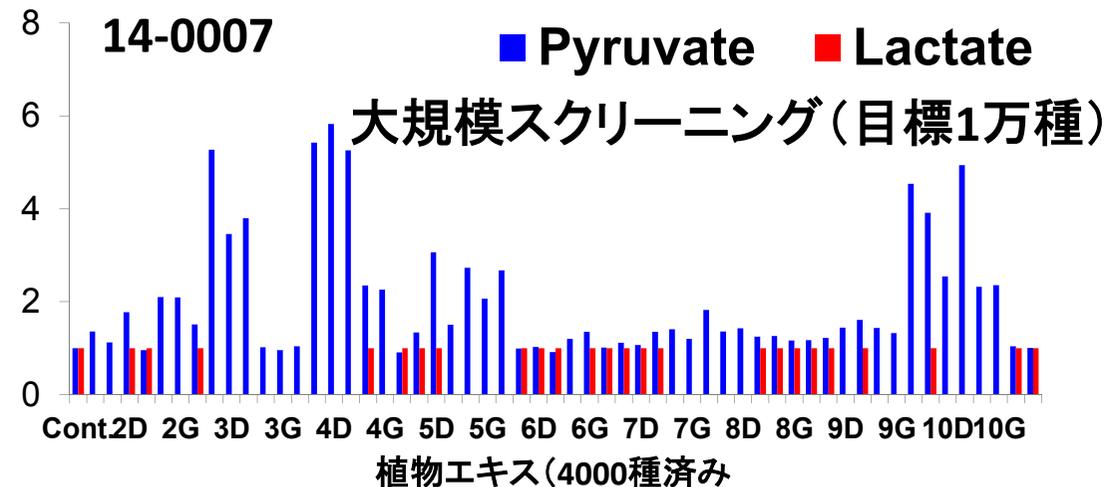
多発性硬化症・炎症性大腸炎等

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。

神経保護作用物質のスクリーニング

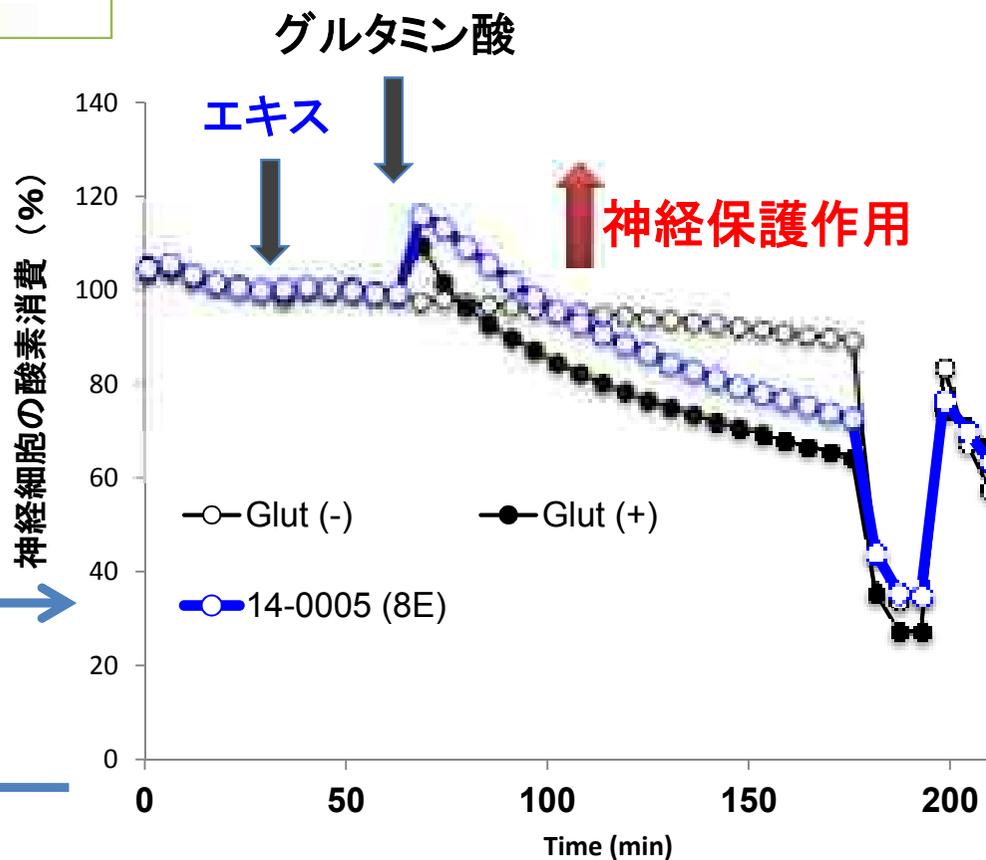
厚労科研(委託費) 認知症研究開発事業(H26~H28)

アストロサイトからのピルビン酸分泌促進 (例)

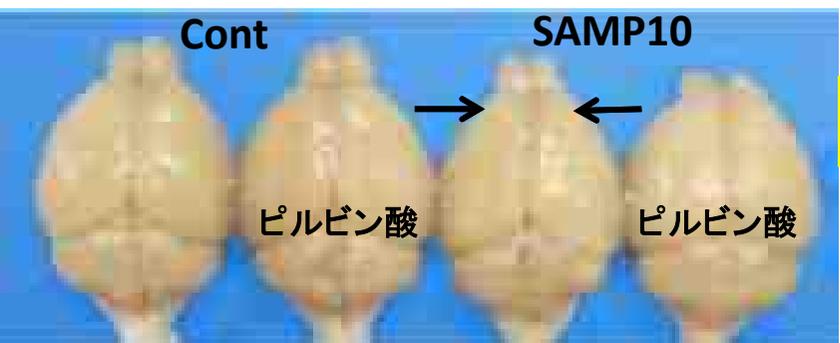


アストロサイトから分泌されるピルビン酸が神経保護作用を示した。

アストロサイトを活性化させるエキスの同定

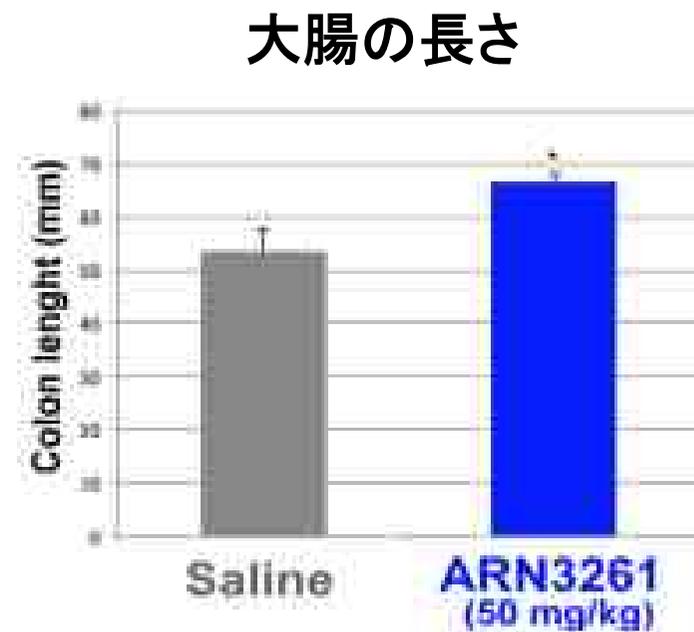
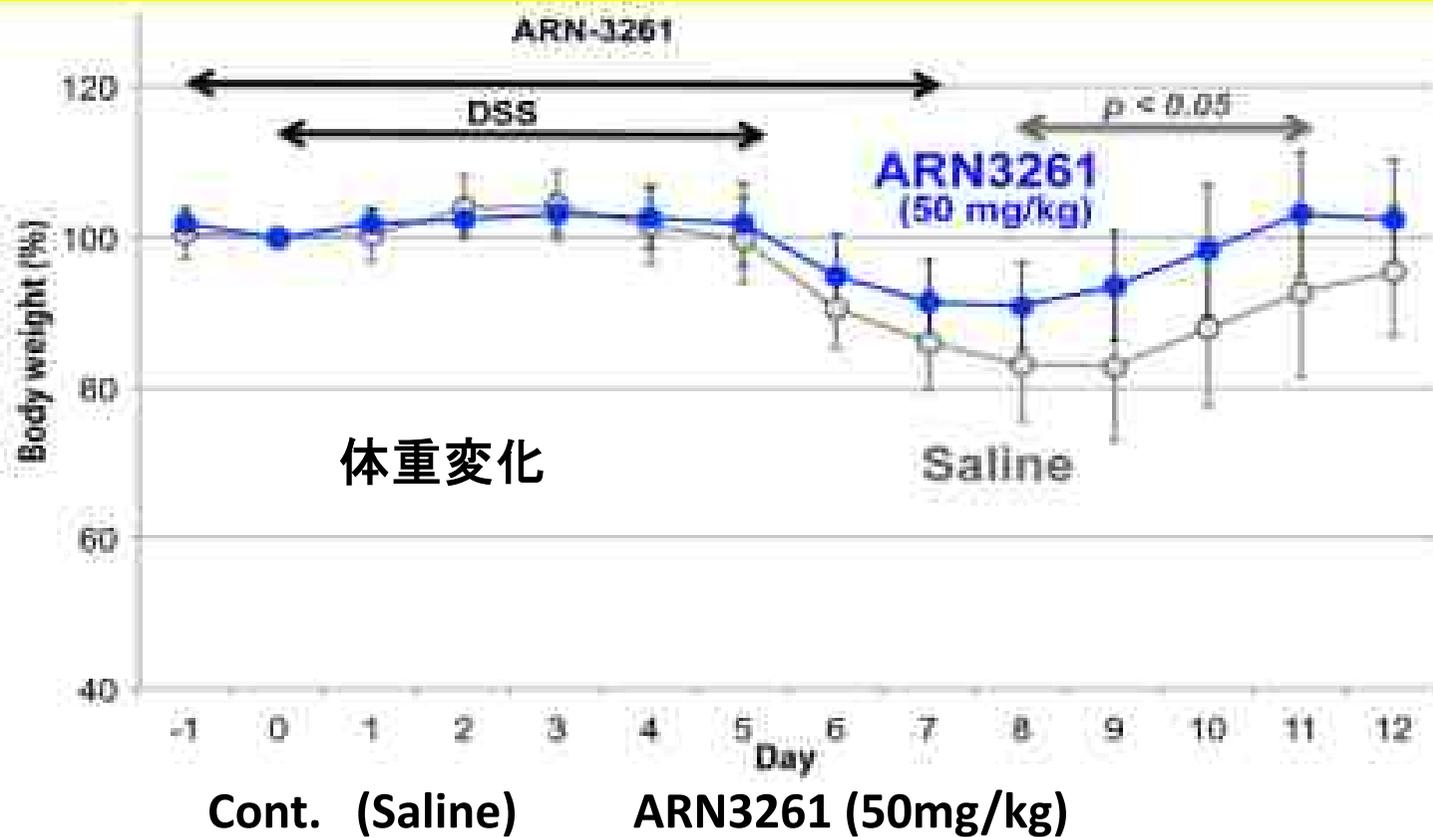


前頭葉萎縮モデルマウスで検討中

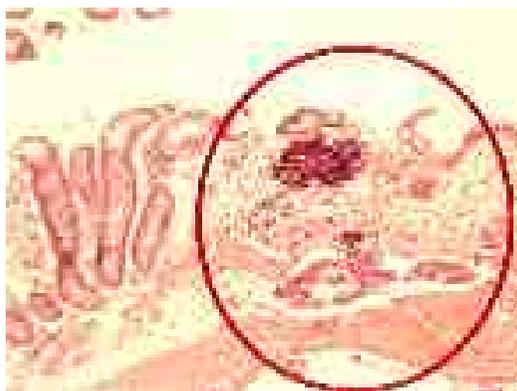


認知症治療に有望な候補の同定に成功した。¹⁰⁰

ARN-3261 (SIK阻害剤) は デキストラン硫酸誘導性炎症性大腸炎を緩和する



SIK阻害剤は、炎症に伴う大腸の萎縮を緩和した。



炎症



ベンチャー企業を支援し、SIK阻害剤が炎症性大腸の治療に有効であることが示された。

計算システム生物学による創薬

目標

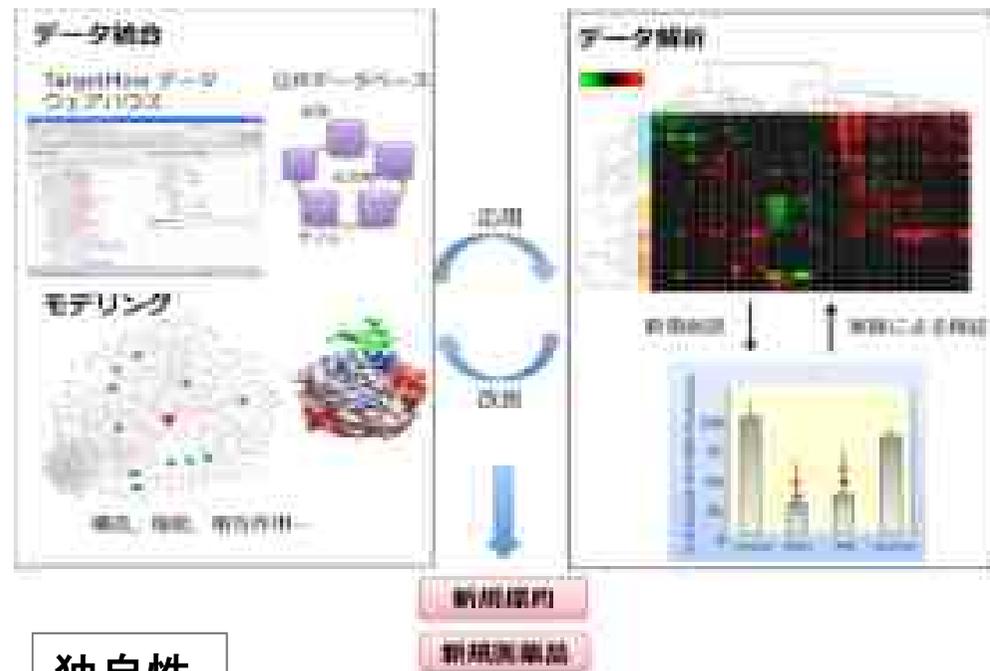
実験グループと協力して各種疾患関連実験データを解析し、また必要な新規方法論の開発を行いながら、計算生物学によるシステムの理解からの創薬を目指す。

創薬早期における有効性、安全性の確保

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

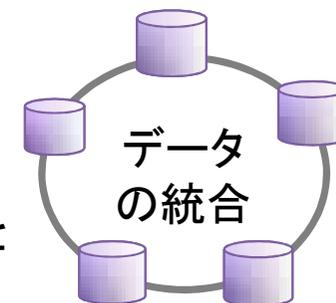
H26年度計画

創薬研究の早期における有効性と安全性それぞれの検証に寄与し得る**統合データベースの構築**を行なう。また、標的探索からインシリコスクリーニングに至る領域で具体的な**データ解析**を実行すると共に、化合物作用から医学的評価指標(エンドポイント)までを分子レベルで結び付けるシステム**モデル化**を試みる。



独自性

1. タンパク質立体構造や 相互作用予測技術
2. 具体的な実験データ解析との連携

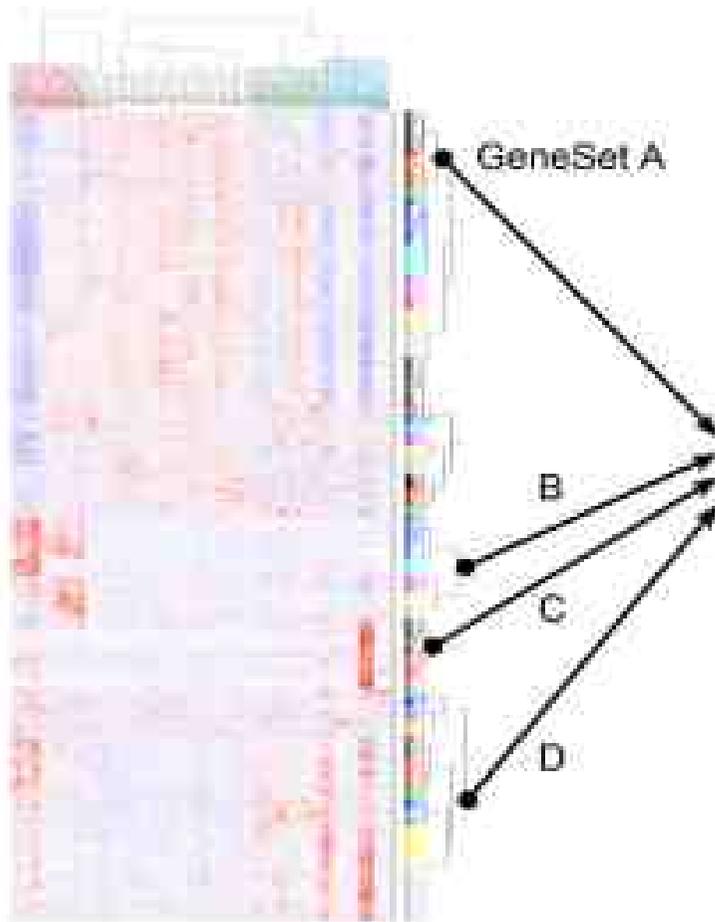


2. アジュバントデータベース第1バージョンの完成

アジュバント投与後の遺伝子発現変動



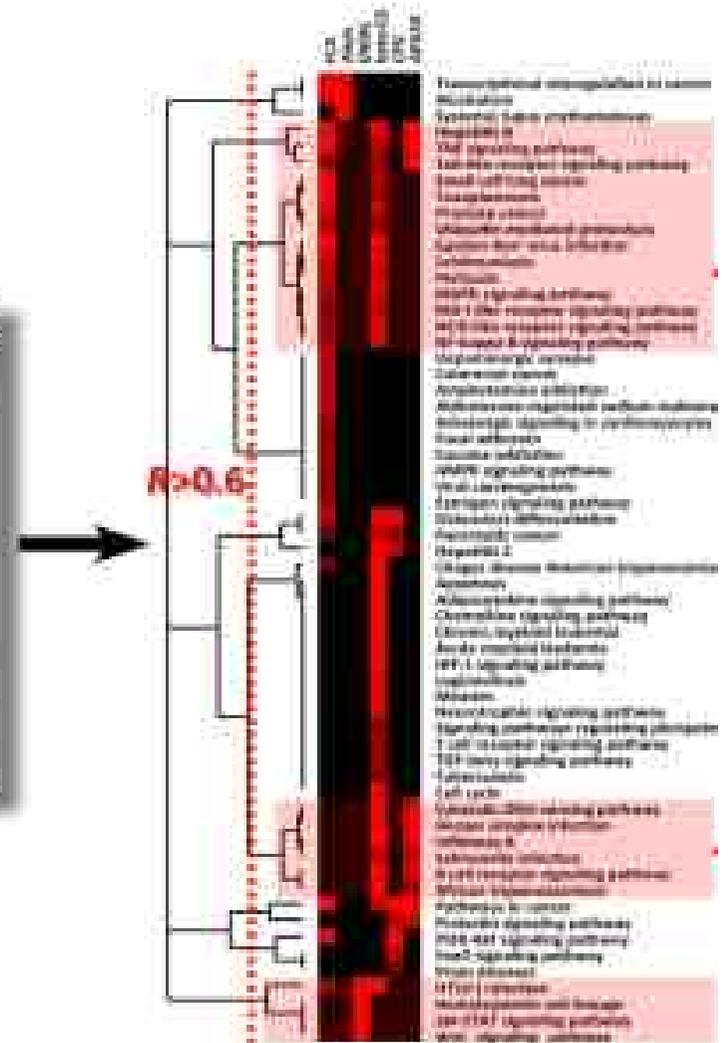
クラスタリングによる遺伝子群の抽出



TargetMineによる
エンリッチメント解析



生物学的意味付け



パスウェイ・機能注釈に基づく統合解析の効率化に成功し、ラットとマウスの遺伝子発現データを統合した。

3. インシリコスクリーニングとその応用

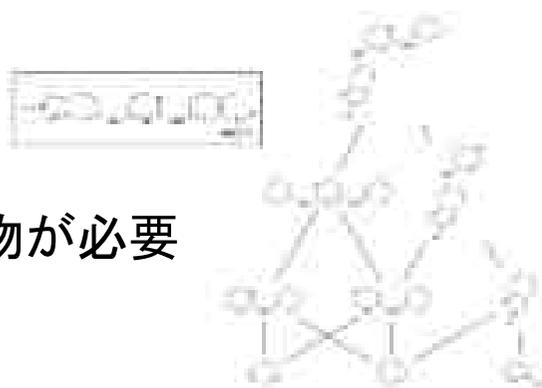
目的

与えられたターゲットと数百万化合物からなる空間を探索

既存のアプローチ

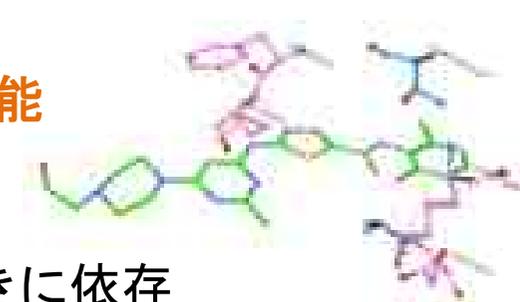
リガンドベース

- 高速
- 既知の活性化化合物が必要
- 現実を反映？



構造ベース

- De novo予測が可能
- 多くの計算量
- タンパク質の動きに依存



ハイブリッドアプローチを構築

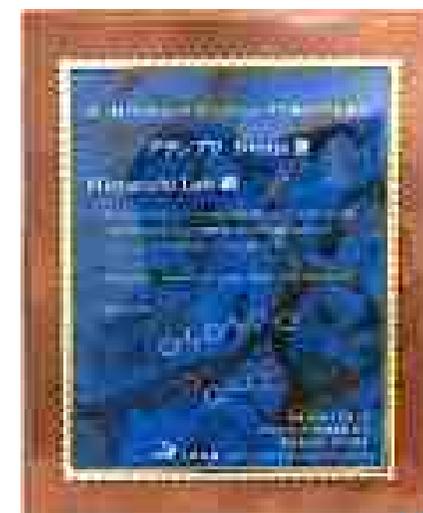
In silico スクリーニングコンテスト

Wetなキナーゼアッセイで活性が認められる化合物を同定

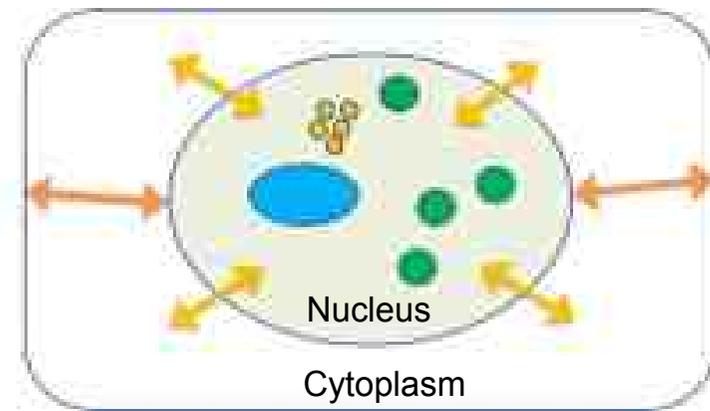
(2014年7月18日)

参加グループ中で唯一、新規骨格の活性化化合物を2つ同定

日経バイオテック
ONLINE



細胞核ネットワークに 着目した創薬



A) 核－細胞質間の輸送システムを標的とした創薬

- 機能分子の核－細胞質間輸送を標的とした創薬
特定機能分子の核－細胞質輸送制御の視点から、医薬品の開発を目指す。
- 輸送因子・核膜孔構成因子を標的とした医薬品の開発
各種病態で異常がみられる輸送因子・核膜孔構成因子と病態メカニズムの関連を明らかにし、それらを応用した創薬スクリーニング系の開発、および治療薬の開発を目指す。

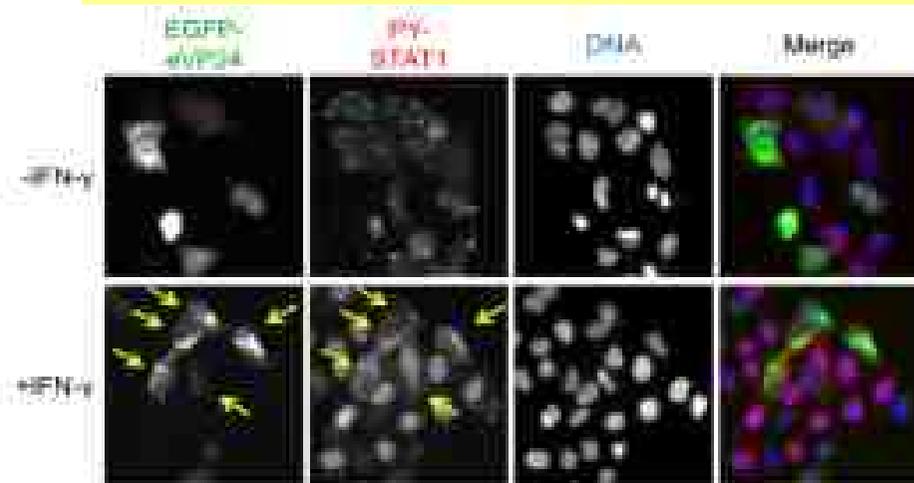
B) 細胞外シグナルと細胞核機能のインタープレイの検証

- 各種病態で重要な役割を担う細胞外シグナル－核間の機能的相互作用メカニズムの解明、およびそれらを応用した治療薬の開発を目指す。

核—細胞質間輸送をターゲットとした創薬

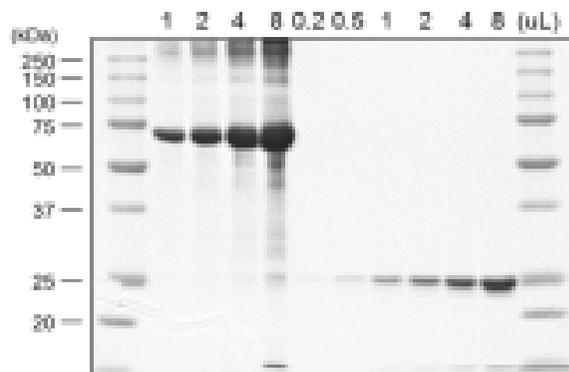
(エボラウイルスVP24特異的な阻害剤開発の試み)

EBOV VP24 による STAT1の核輸送阻害の検証

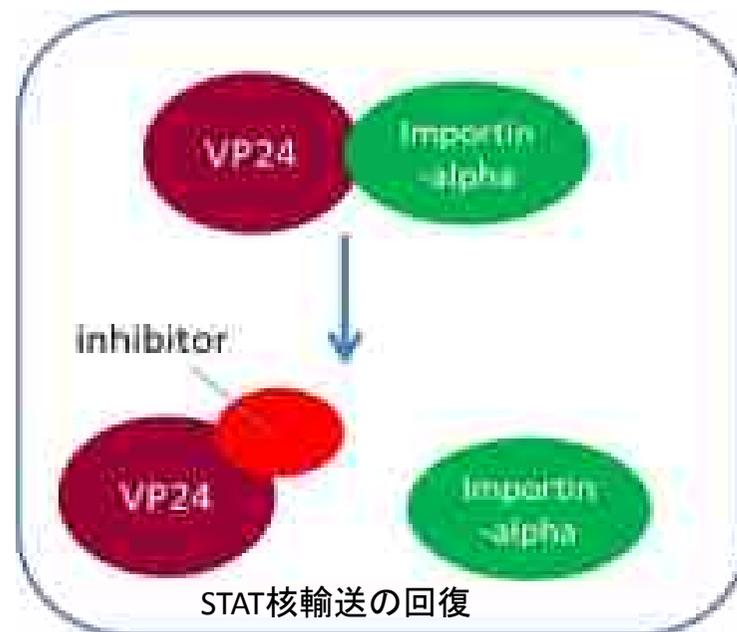


Purified eVP24

1 mg/ml BSA eVP24

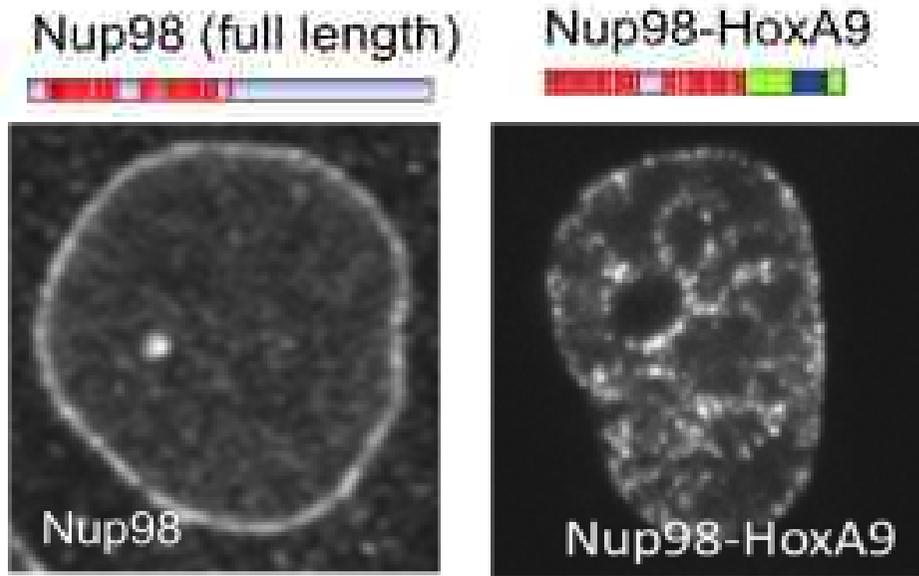


リコンビナントVP24の精製

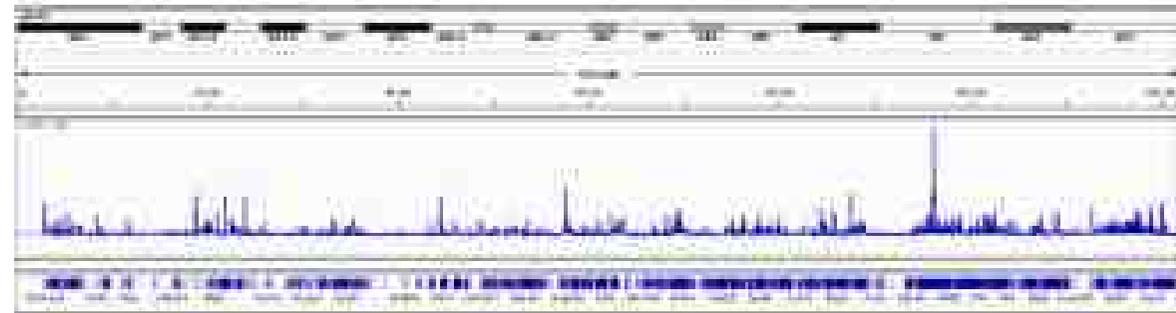


宿主細胞の転写因子STATの核輸送阻害活性をもつエボラウイルスVP24を標的とした阻害剤の開発に着手した。

白血病病因因子Nup98融合遺伝子産物による発がんメカニズムの解析



核膜孔構成因子NUP98とホメオボックス転写因子HoxA9の融合遺伝子NUP98-HoxA9を発現する急性骨髄性白血病(AML)患者は非常に予後が悪く、無再発生存期間が短い。

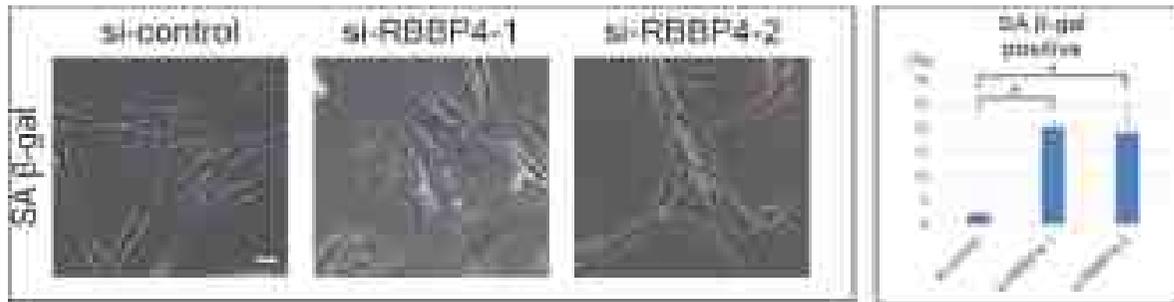


ゲノムワイドなNup98-HoxA9結合領域の解析

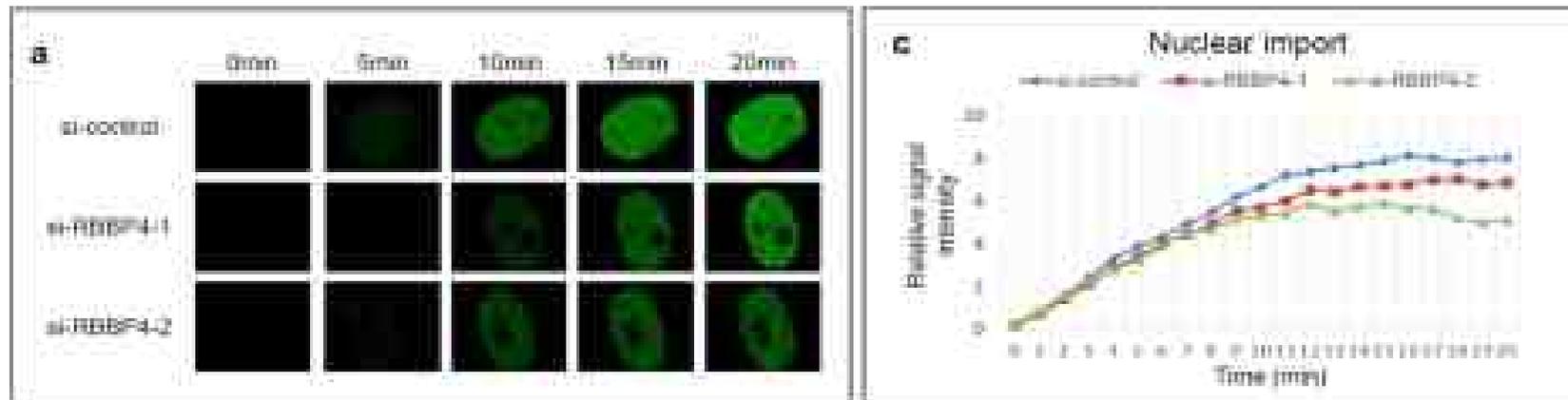
特徴的な核内ドット構造を示す白血病病因因子Nup98-HoxA9融合タンパク質に着目して、その結合様式の解析を行い、Nup98-HoxA9がゲノムの特徴的な領域と選択的に結合していることがはじめて明らかとなった。

老化関連因子RBBP4による核—細胞質間輸送制御機構

RBBP4をノックダウンすると細胞老化が促進する。



RBBP4をノックダウンすると核輸送効率が低下する。



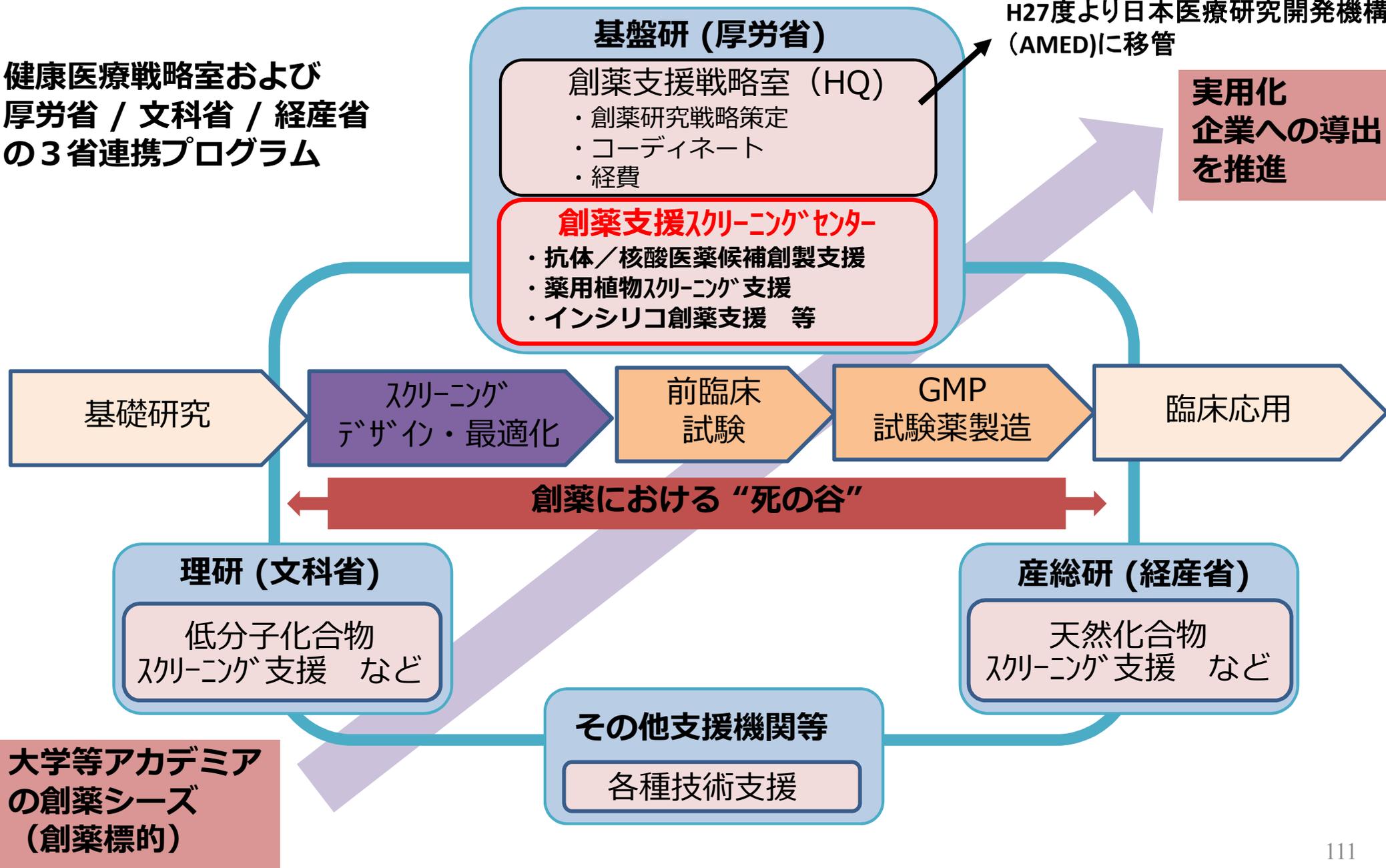
本研究によってRBBP4が、核—細胞質間輸送効率を維持することで細胞老化を妨げていることが示唆された。核輸送と細胞老化のプロセスが密接に関連している可能性が示された。

創薬支援スクリーニングセンターのミッション

- 基盤研の研究成果である創薬基盤技術やバイオリソース等を創薬支援に活用することを通じて、我が国発の革新的医薬品の開発に貢献する。
- 主な取り組みとして、大学等で見出された有望な創薬シーズを、創薬研究、医薬品開発、実用化につなげることを支援するオールジャパンのプログラム「創薬支援ネットワーク」の技術支援拠点としての役割を担う。
- 上記を遂行するため、創薬支援を実施するための体制を整備し、競争力の高い創薬支援の提供を図るとともに、創薬支援技術の革新と向上のための研究を推進する。

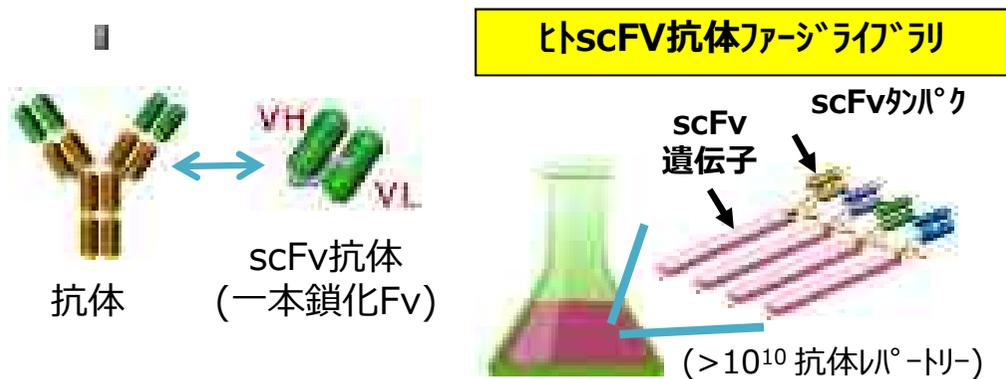
創薬支援ネットワーク

健康医療戦略室および
厚労省 / 文科省 / 経産省
の3省連携プログラム



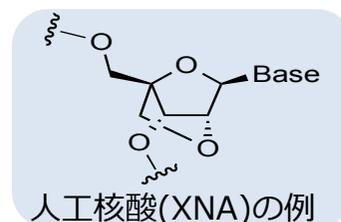
抗体スクリーニングプロジェクト・人工核酸スクリーニングプロジェクトの概要

抗体ライブラリによる抗体の創製技術



様々な標的抗原に対する
治療・診断用抗体候補をライブラリから迅速に取得

人工核酸を利用した高性能核酸医薬創製技術



人工核酸を導入した核酸医薬

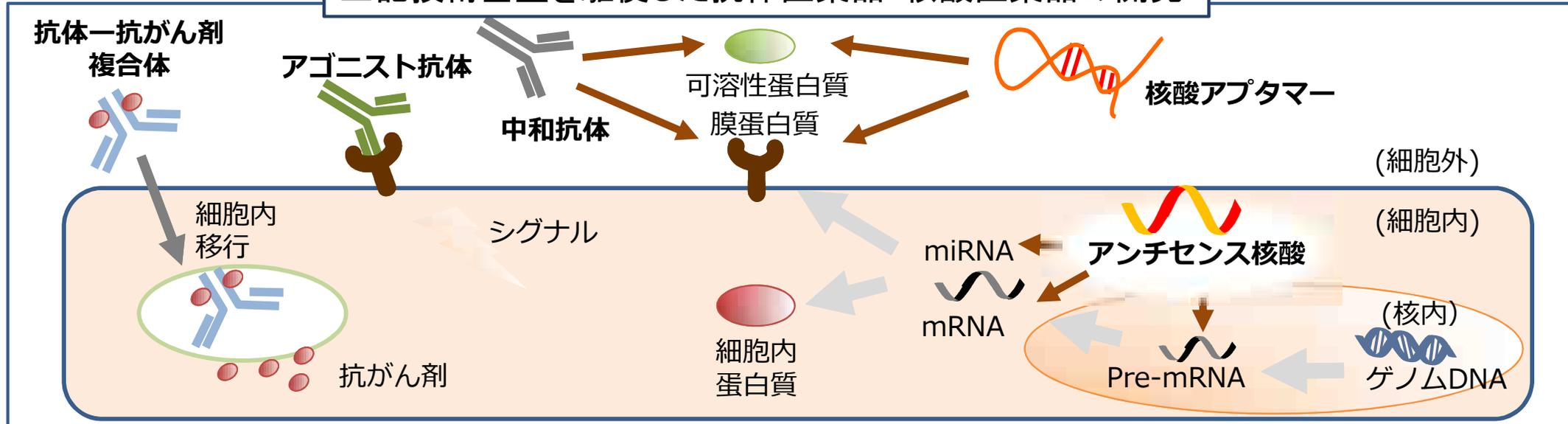
- ・高い安定性
 - ・高い標的親和性
- など医薬品として必要な性能を付与



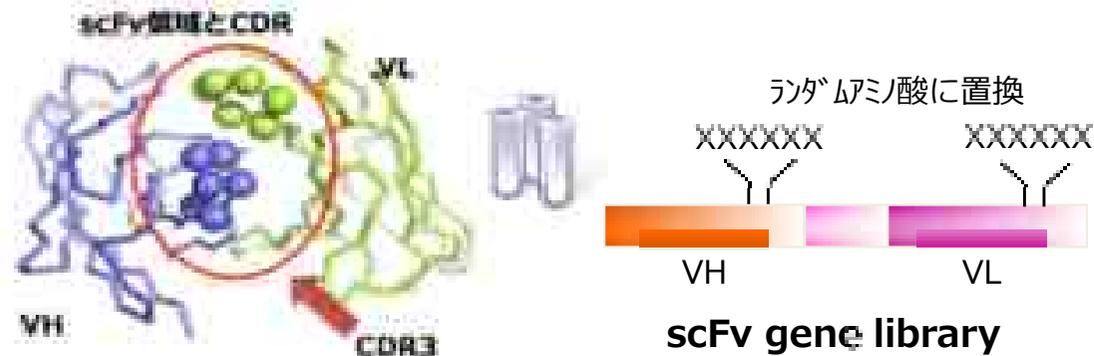
スクリーニング
最適化

高性能な核酸医薬候補の取得
(アンチセンス核酸医薬
・核酸アプタマー医薬)

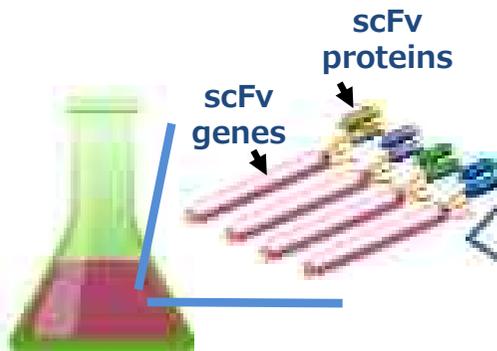
上記技術基盤を駆使した抗体医薬品・核酸医薬品の開発



ヒト型抗体ライブラリの構築と評価



in vivoで安定に存在できるヒトのVH-VL骨格 (4 pairs) を選択し、それらのCDR3領域にランダム変異を導入



| サブライブラリ | サイズ (cfu) |
|------------|-------------------|
| DP47-DPL11 | 3.2×10^9 |
| DP47-DPL16 | 2.0×10^9 |
| DP47-DPK22 | 4.0×10^9 |
| DP47-DPK24 | 3.6×10^9 |

参考：報告されている主な抗体ライブラリ

| 名前 | メーカー | 種 | サイズ |
|-----------------|---------------|----|------|
| Tomlinson I + J | MRC, UK | ヒト | 1億 |
| ETH2 Gold | ETH, CH | ヒト | 34億 |
| HUCAL Gold | Morphosys, DE | ヒト | 160億 |

合計： 1.3×10^{10} cfu (130億) のサイズ

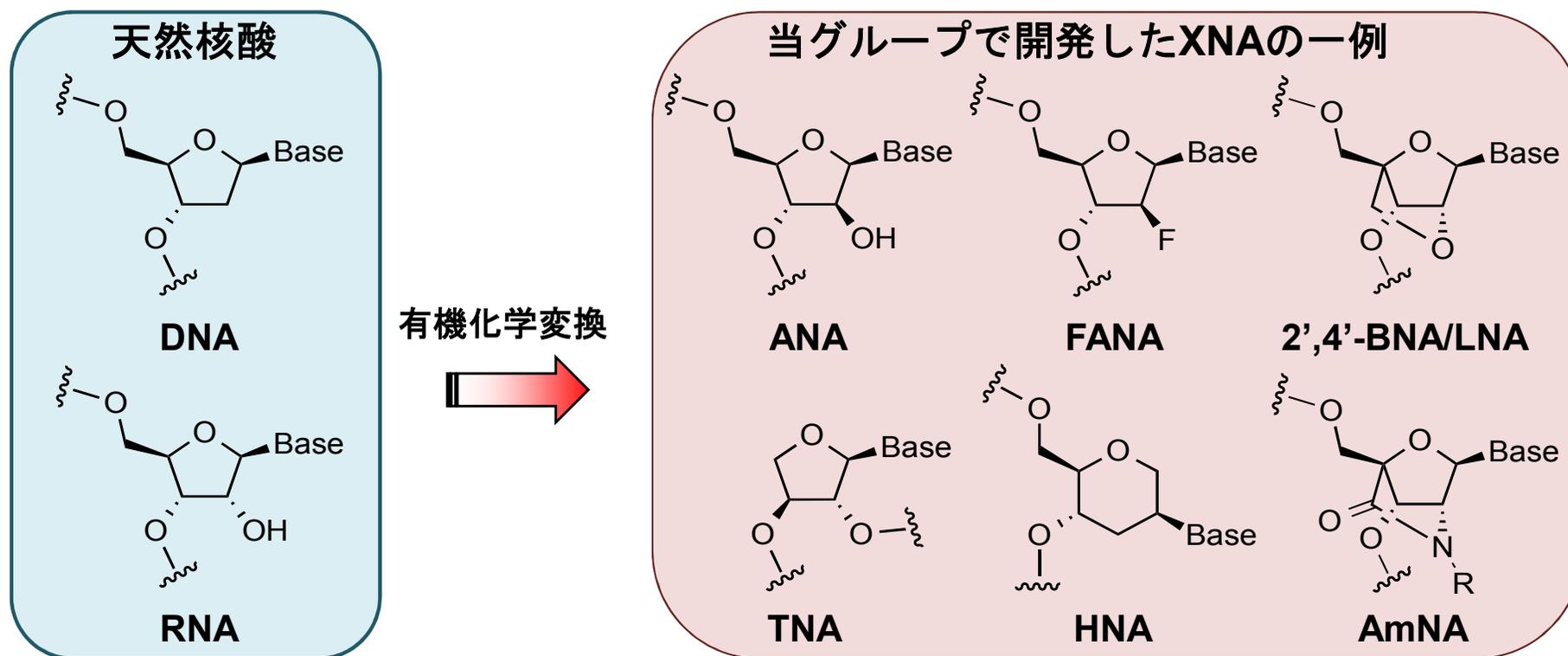
独自に構築した抗体ライブラリについて、共同研究の多様な標的抗原を用いて性能評価を行い、

- 安定性に優れた骨格をもつヒト抗体
- 従来の動物免疫法では取得困難な抗原に対する抗体 を取得できることを確認した。

新規人工核酸 (XNA) の開発

核酸医薬の開発において、天然核酸 (DNA及びRNA) は**核酸分解酵素耐性能**や**標的結合親和性**が乏しい。

高性能な人工核酸 (XNA) と、それら用いた核酸医薬の**デザイン・スクリーニング技術**が重要。



XNAは高い酵素耐性能や標的親和性を付与することができ、核酸医薬実用化の大きな鍵となる。

H26年度には新たに、光刺激応答性の人工核酸を開発した。

特願 2009-248979

特願 2010-23209

特願2012-208906

特願2013-22360

創薬支援業務の実績

創薬支援戦略室からの案件4件の支援をスタート

(抗体医薬候補の創製支援)

新規がん治療薬のためのコンパニオン診断薬の探索
大阪大学微生物研究所 目加田 先生

神経保護作用を発揮するLRP-1作動薬の探索
東京薬科大学 林 先生

(核酸医薬候補の創製支援)

神経再生促進作用を持つ脊髄損傷治療薬の探索
愛知医科大学 武内恒成先生

nSR100を標的とする小細胞肺癌治療薬の探索
関西医科大学 下條正仁先生 (平成27年度より正式スタート)

コンピュータ解析による生体反応の理解と予測に基づく分子設計

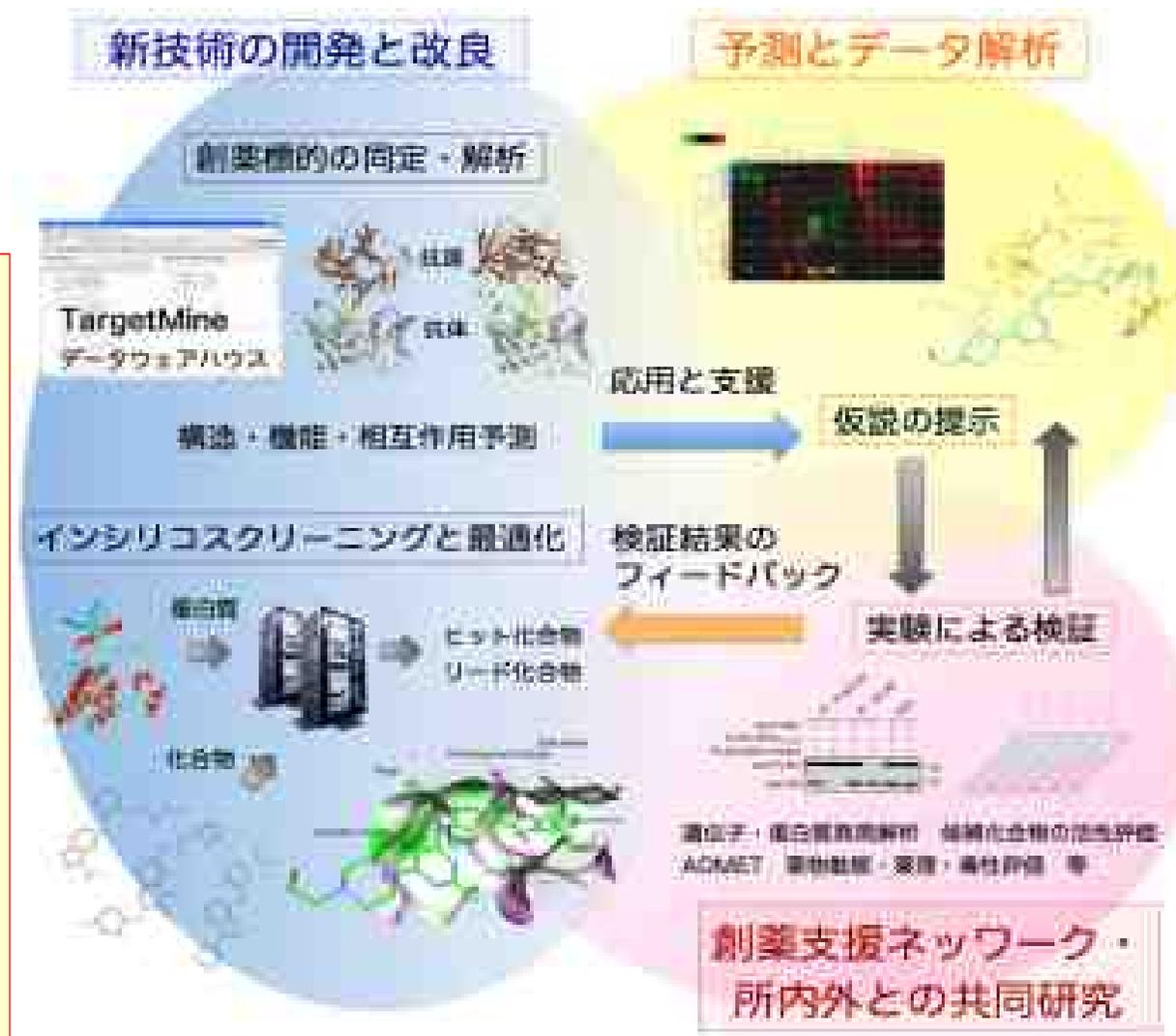
目標

創薬に必要な最先端の解析技術を開発しながら、難病等に対する各種実験データ解析による生体反応の理解とITによる分子設計を目指す。

データ統合解析とモデリング

主な研究課題

- 創薬標的の探索、また医薬品の有効性と安全性の検証に必要な実験データの統合解析
- 実験グループとの連携を含む具体的な実験データ解析
- タンパク質-タンパク質、タンパク質-化合物相互作用の予測と生体反応のモデル化、分子設計への応用
- 次世代の創薬基盤技術の創出



1. インシリコスクリーニングとその応用

バイオインフォマティクスPとの連携(スライド再掲)

目的 与えられたターゲットと数百万化合物からなる空間を探索

既存のアプローチ

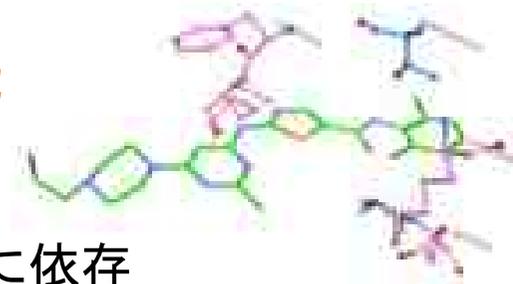
リガンドベース

- 高速
- 既知の活性化化合物が必要
- 現実を反映?



構造ベース

- De novo予測が可能
- 多くの計算量
- タンパク質の動きに依存



ハイブリッドアプローチを構築

In silico スクリーニングコンテスト

Wetなキナーゼアッセイで活性が認められる化合物を同定

(2014年7月18日)

日経バイオテック
ONLINE

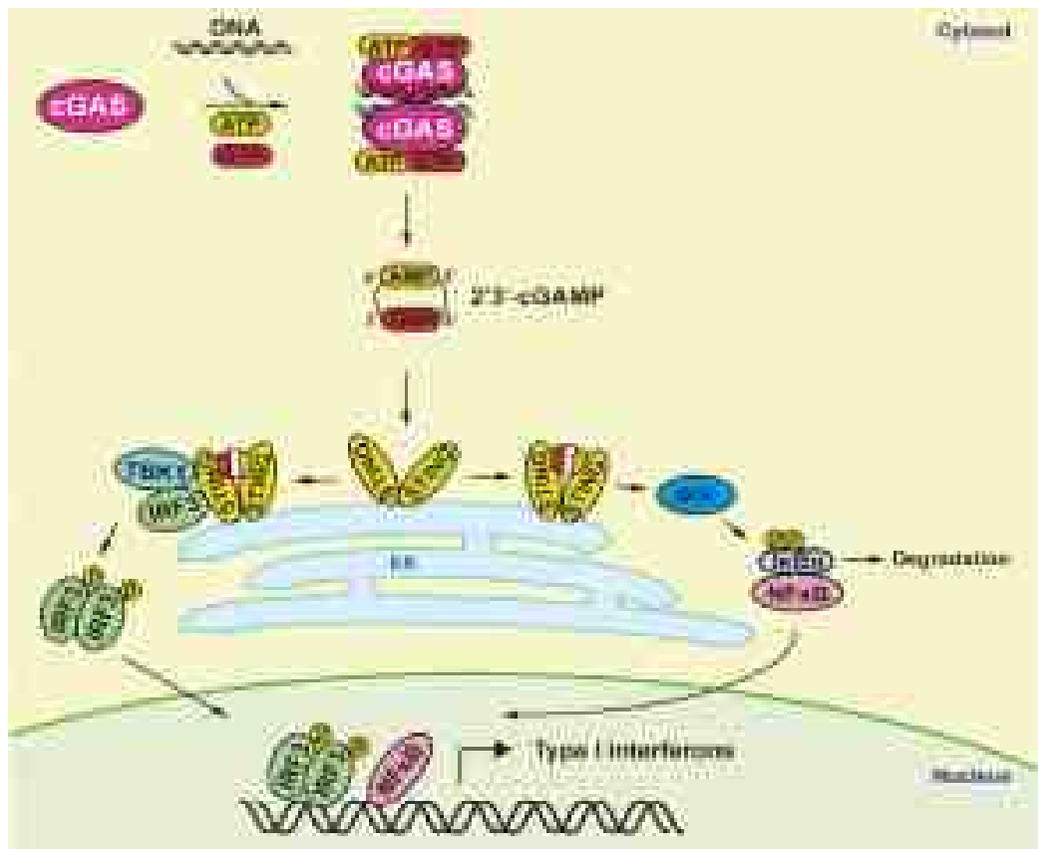
参加グループ中で唯一、新規骨格の活性化化合物を2つ同定



2. 内部/外部連携による創薬支援

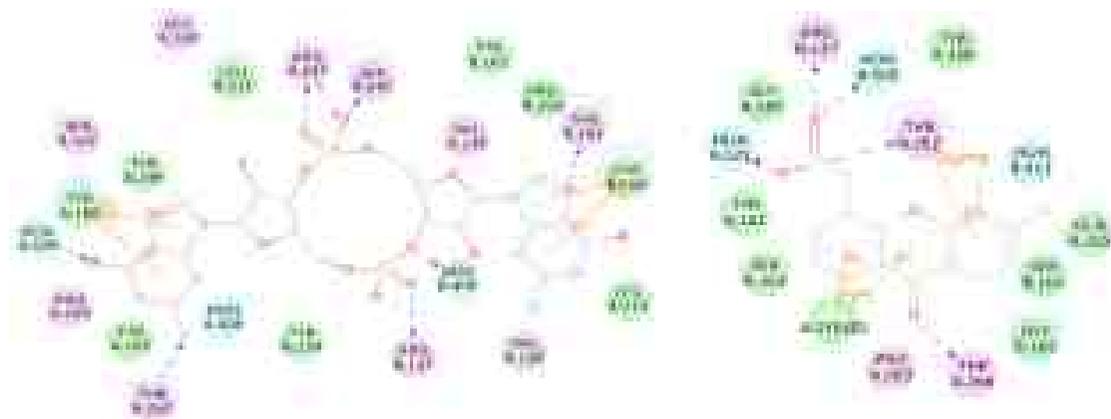
アジュバント開発Pとの連携

STINGタンパク質を標的とする低分子化合物の探索

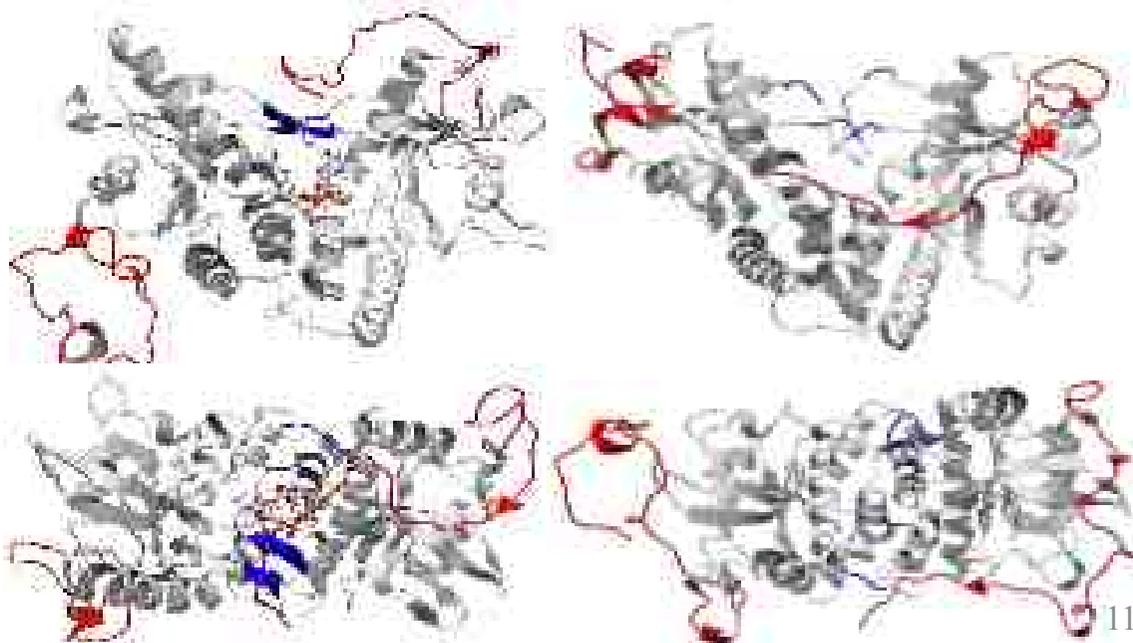


企業との共同研究

ハイブリッドアプローチによる化合物探索



分子シミュレーションによるシグナル伝達機構の理解



薬用植物スクリーニングプロジェクト

背景

HTSやコンビナトリアルケミストリーにおける
低分子化合物の骨格的な限界

合成不可能な奇異で多様性のある骨格構造を有する植物由来
の天然有機化合物を創薬資源として活用する

- ◆ 国内で唯一の大規模**植物エキスライブラリー**の構築
- ◆ 自動分注システムによるHTSへの対応
- ◆ 多成分系を有するエキスライブラリーからの効率的な活性成分特定手法の構築



多剤耐性結核菌のスクリーニング結果(国立A研究所)

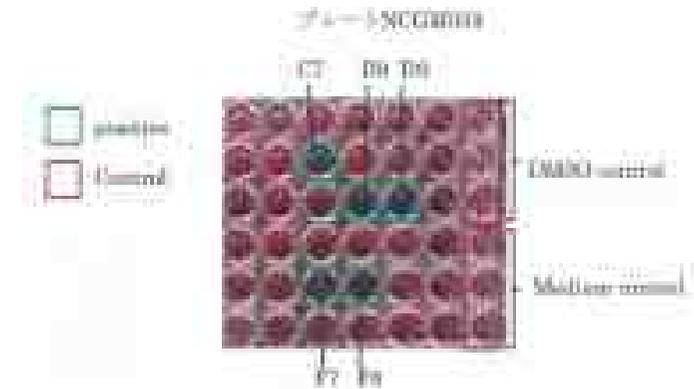
多剤耐性結核菌 M. tuberculosis NCGM946K2(臨床分離株)に対する抗菌薬探索

1次スクリーニングサンプル数:4,427

ヒット数:354(ヒット率8.0%)

科名ごとにヒット数が多いのはキク科、セリ科などで
稀少で成分研究のほとんど行われていない植物種も含まれている

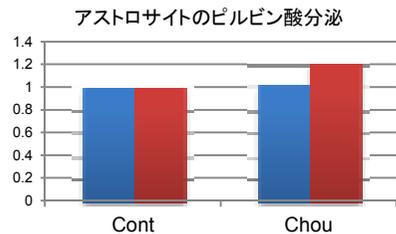
- 希釈系列による2次スクリーニング
 - 細胞毒性試験
- を現在検討中



Alamar Blueにより呈色させたプレートの例

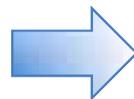
神経エネルギー代謝の改善を指標とした認知症根本治療効果を発揮する生薬エキスの網羅的評価(代謝疾患関連タンパクプロジェクト)

1) チョウトウコウの熱水抽出エキス

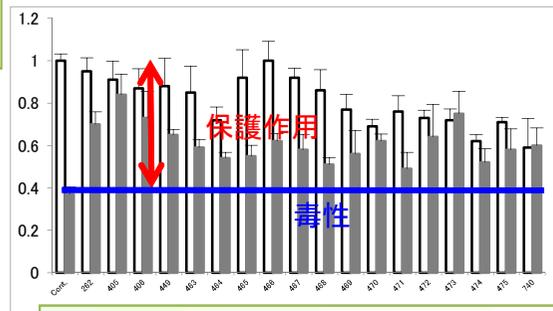


細胞内ATPを指標に
いろいろなlot差を検討

■ Lactate
■ Pyruvate



2) ATP量(灰色はCa²⁺毒性による低下)

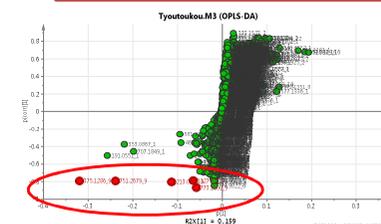


Lotの由来に相関する成分を薬用植物資源研究センターにて同定

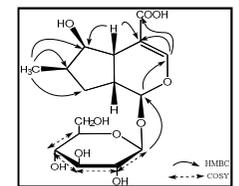
植物エキスは多成分系



LC/MSデータと生物活性との多変量解析で活性化化合物の推定



第1候補化合物の推定



LC/MS, 2D-NMRにより Loganic acidと決定

希少性・難治性疾患の創薬・診断薬開発に関する研究

【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。

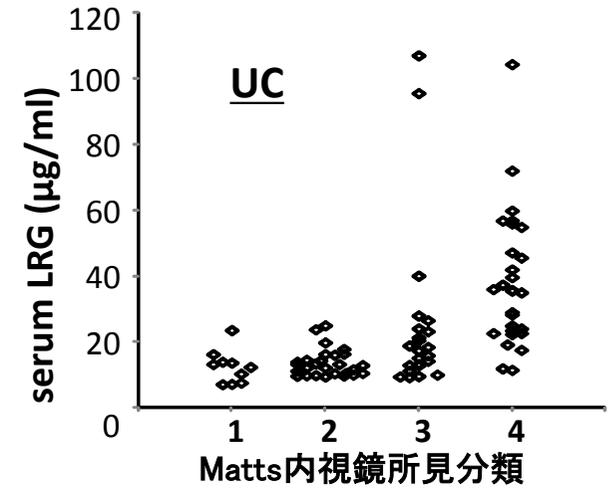
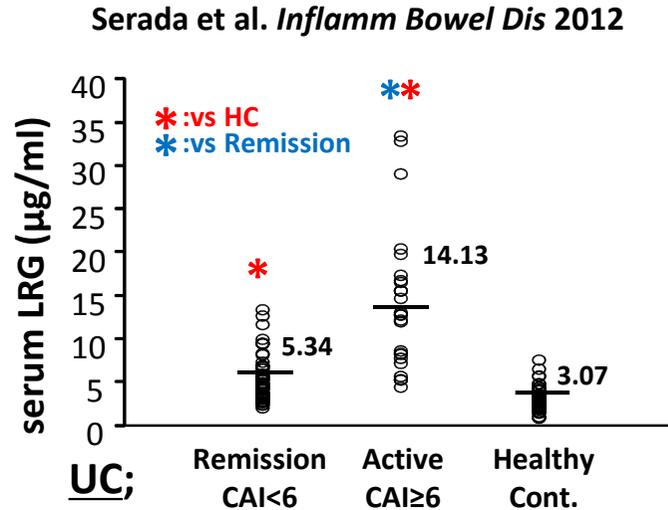
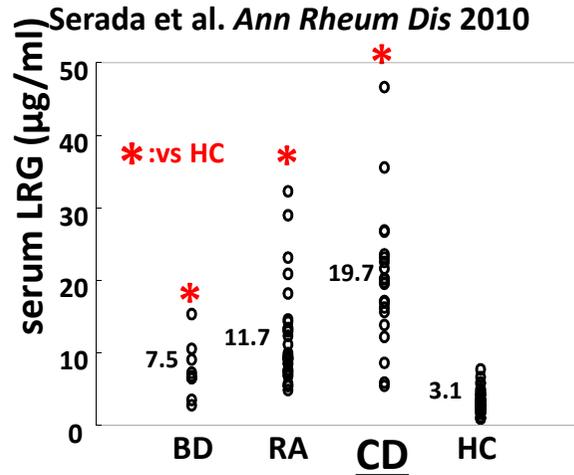
H26年度研究成果

1. IL-6非依存性に発現するLRG炎症性腸疾患バイオマーカーとしての開発、および抗体医薬品の標的分子としての機能解析
(炎症性腸疾患の活動性マーカーとしてPMDA対面助言済、現在臨床性能試験中(来年度承認申請予定)、および抗LRGモノクローナル抗体の作成、最適化を行っている)
2. 悪性胸膜中皮腫に対するサイトカインシグナル阻害分子、SOCS (Suppressor of cytokine signaling)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対面助言実施済、現在タカラバイオにて品質試験中、来年度末にがんセンター東病院にて医師主導治験予定)

LRGは炎症性腸疾患 (IBD) のバイオマーカーおよび治療標的となる

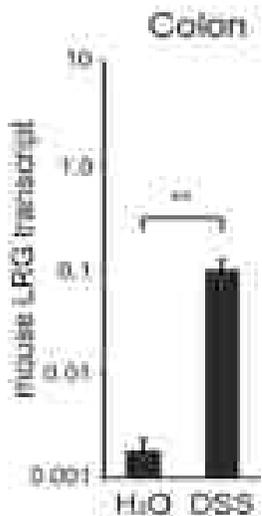
IBDではLRGの発現が上昇し、内視鏡的活動性と概ね相関する

「炎症性腸疾患のバイオマーカー」
= PMDA対面助言済、来年度承認申請予定

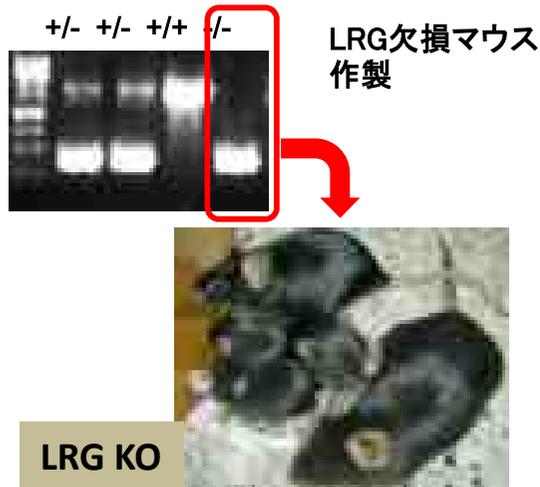


LRGはIBDモデルマウスの腸炎局所で上昇し、その炎症病態に直接的に関与する

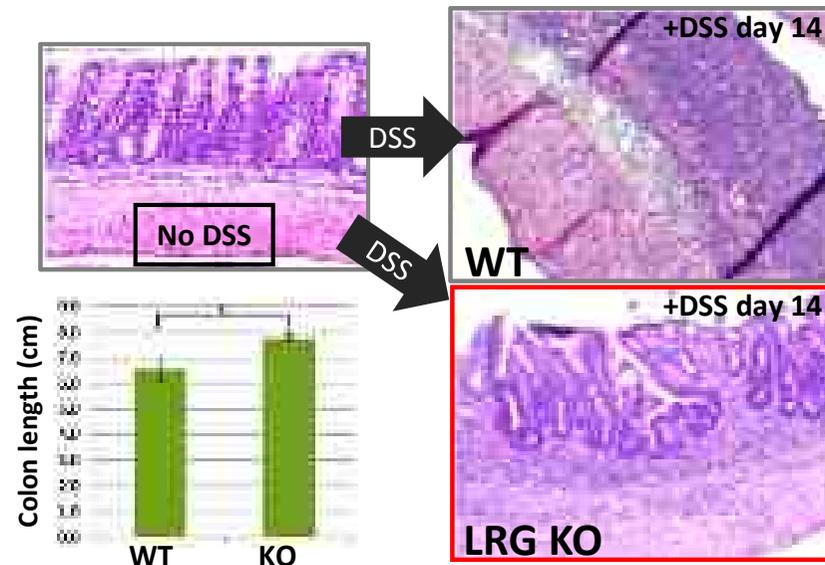
DSS腸炎の局所でLRG発現が上昇する



LRGは生存および繁殖には不
必要である



LRG欠損マウスではDSS腸炎が軽減する



LRGの阻害によりIBD治療が可能!

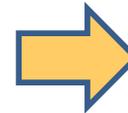
LRG阻害抗体の作製

抗LRG阻害抗体のプロトタイプ抗体を作成、現在阻害活性のある抗体を選別

リコンビナント LRGをウサギに免疫し抗体を誘導



B細胞ソーティングにより細胞レベルでのクローン選択 (>20,000クローン)



アフィニティーによる抗体クローンの選択=94クローンを取得

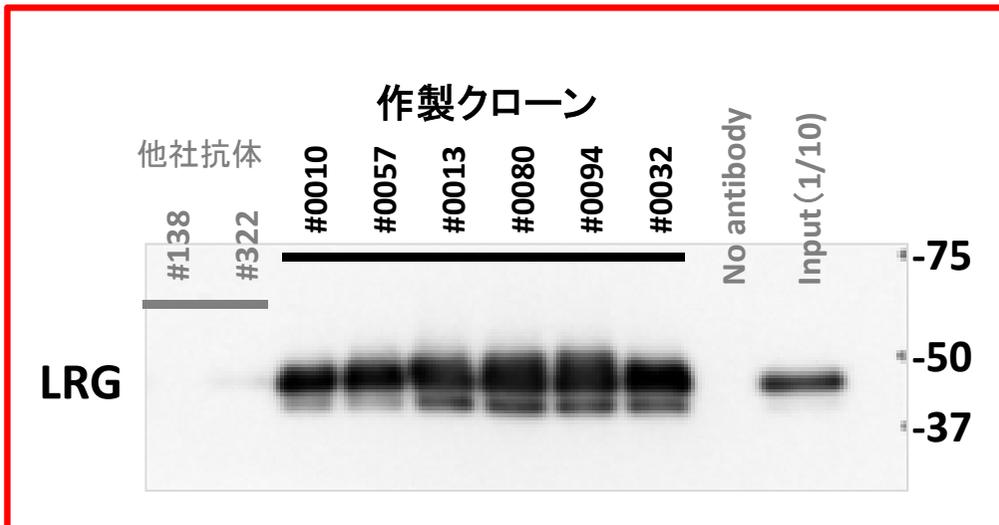


競合ELISA評価によりエпитープを分類



代表的なクローンを選抜し、順次発現精製

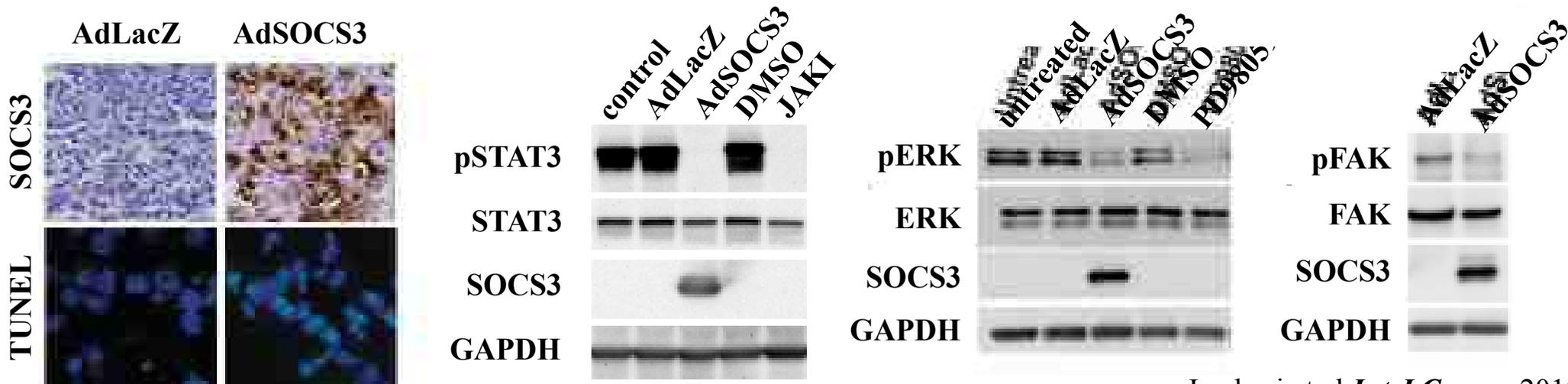
- 候補クローン第1群: #0010, #0057, #0013, #0080, #0032, #0094
- 候補クローン第2群: #0056, #0017, #0058, #0038, #0075



候補抗体を用いたLRGの免疫沈降実験

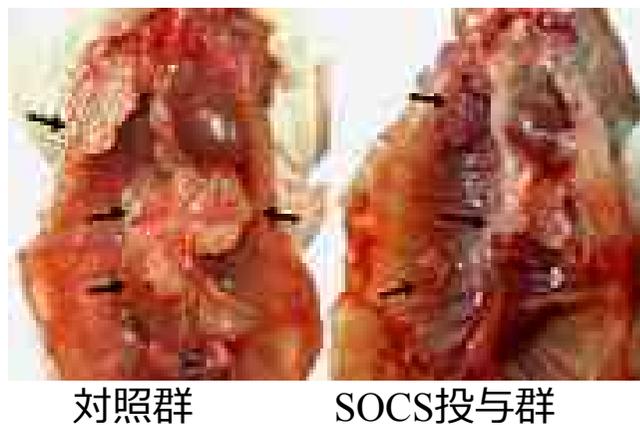
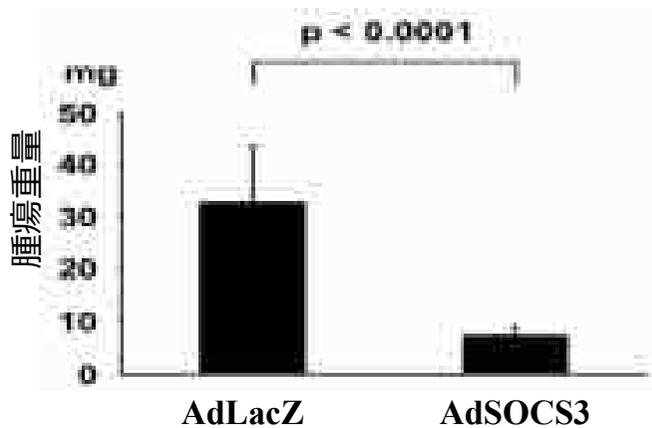
AdSOCS3は悪性胸膜中皮腫の治療に極めて有効である

SOCSの安定発現は、JAK/STAT系以外にERKやFAK等、細胞増殖に重要なシグナル伝達系を抑制する

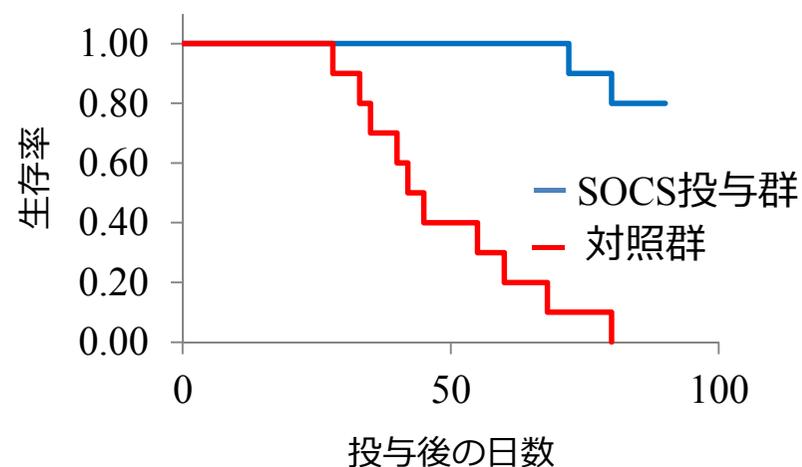


Iwahori et al *Int J Cancer* 2010

マウス胸腔にヒト悪性胸膜中皮腫細胞を移植後、day7, 14, 21にAdSOCS3を胸腔内投与し、day28に解剖



特許出願中 (特願2008-301919号)



来年度中の医師主導治験を予定している

難病研究資源バンク事業

ヒト（患者・健常人）DNA、血漿、血清、細胞など

難治性疾患克服研究の推進を図るために平成21年より事業を開始

患者数が少なく試料収集が困難な難治性疾患試料を収集し、研究利用の倫理的課題に配慮しながら、研究者への分譲を行う

難病バンク共同事業の構築難病研究班等との連携強化による
臨床検体試料の収集・分譲促進**創薬研究資源活用のための研究**

- ❖ インターネットを活用した研究参加支援システムの構築・運営
- ❖ ヒト多指症組織由来細胞、ヒト肝細胞の研究資源化の検討
- ❖ 基盤研内外のデータベース横断検索

遺伝子クローン事業

ヒト（患者）、疾患モデル動物のcDNA、BAC等

ヒトB細胞・DNAバンク事業

ヒト（健常人）B細胞、ヒトB細胞由来DNA

ヒト組織バンク事業

ヒト（患者）手術摘出組織、組織由来細胞

平成25年4月
ヒューマンサイエンス
より移管

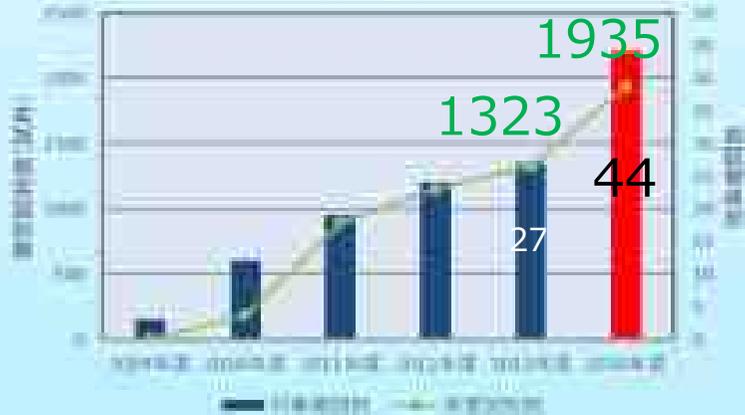
生物資源業務

生物資源研究

生物資源の収集に係る実績

| 資源の種類 | H26年度合計 |
|--------|-------------------|
| 難病研究資源 | 14疾患、612試料 |
| ヒト組織 | 13試料 |

【難病バンク保有試料数】



生物資源の提供に係る実績

| 資源の種類 | H26年度合計 |
|----------|--------------------|
| 難病研究資源 | 3件、248試料 |
| 遺伝子 | 13件、17試料 |
| B細胞株・DNA | 16件、2,467試料 |
| ヒト組織 | 16件、23試料 |

学会による研究活動や行政施策等への貢献 患者の研究参加の希望をかなえ、創薬研究の進展に寄与

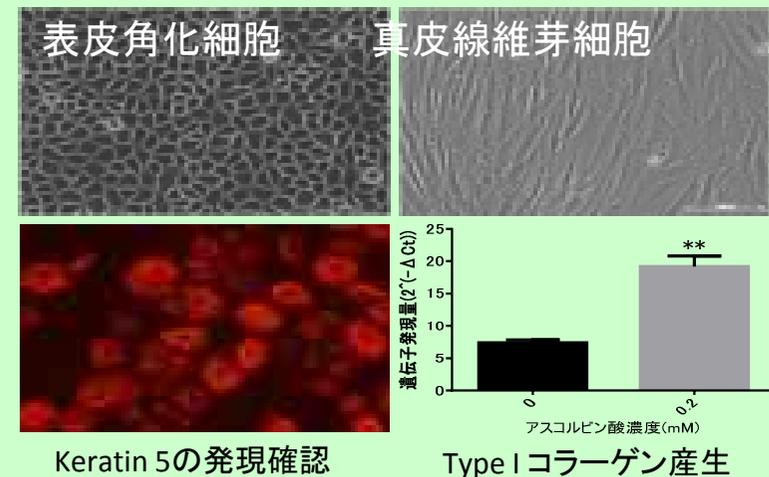
IPSS (国際難病研究センター)

3疾患6件の登録あり

R2 Square
Rare Disease Pathway (化研機構研究センター)

H27.4～登録開始予定

ヒト多指症組織由来細胞、 ヒト肝細胞の研究資源化の検討 創薬現場へヒト試料を提供する公的バンク



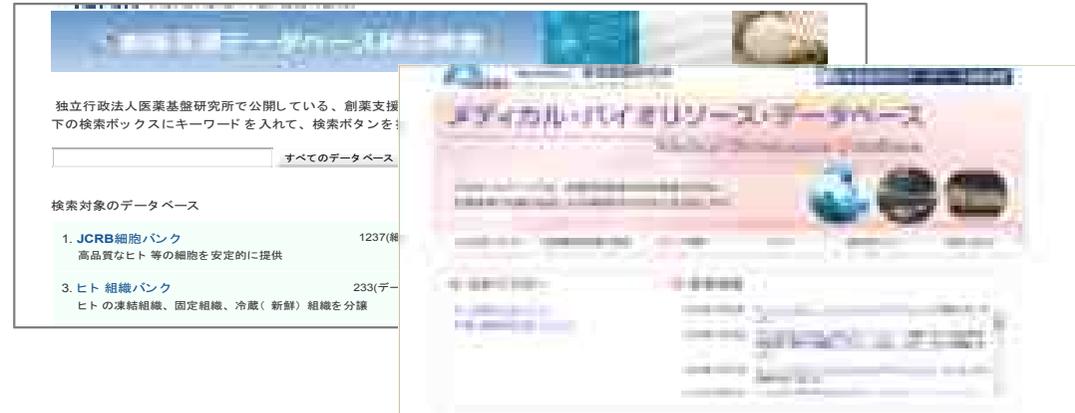
余剰指より、5種の細胞調製が可能であることを確認

平成26年度 政策・倫理研究室 成果

創薬initiativeの提案



メディカル・バイオリソースデータベース



難病・希少疾病創薬のためのinitiative提案

創薬研究のstake holderを繋ぐため、創薬の各相での論点・課題を整理し、それを克服解決するためのinitiativeを提案。

研究資源の所在情報、データベース横断検索

研究資源の所在情報の拡充を進め、所内のデータベースの横断検索を可能にし、研究の進展を支援。

研究倫理支援



研究倫理支援

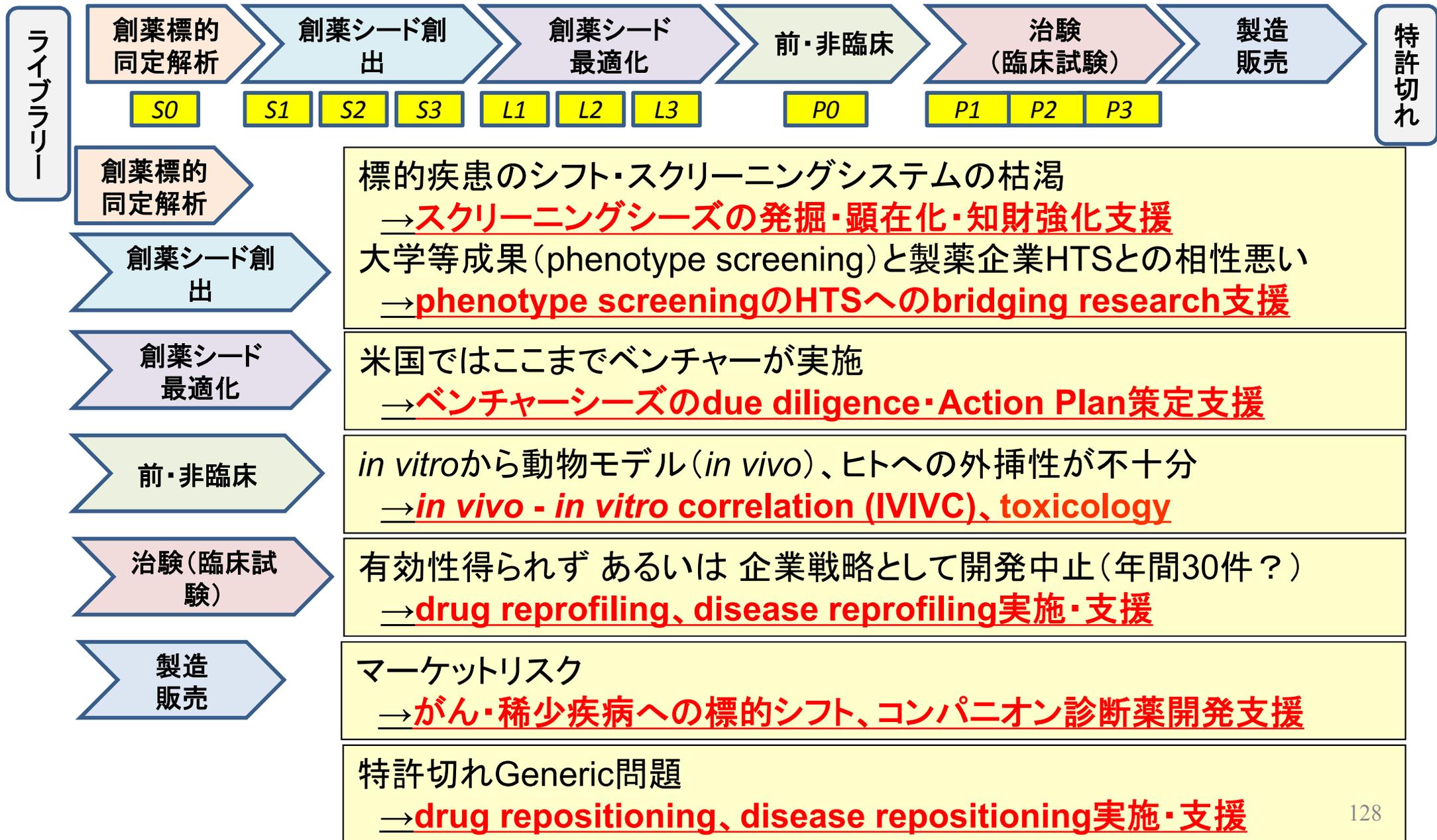
倫理審査の前段階から個々の研究者を倫理面から支援。

ヒト由来試料の研究利用に対する政策・倫理的対応のため、

- 1)創薬資源の利活用活性化にむけ創薬initiativeを提唱
- 2)創薬資源としての情報を束ねるためData baseを運用
- 3)ヒト由来試料の所有権問題検討
- 4)倫理委員会の運営を行った。

Modified White Space Analysis

創薬プロセスと医薬品ライフサイクル





| データベース | メディカル・バイオリソース・データベース & 創薬支援データベース統合検索 | Open TG-GATEs |
|--------|---------------------------------------|---------------|
| アクセス件数 | 16,923 | 28,064 |

(AWStatsによるH26.4~H27.3)

■疾患研究資源のデータベース整備■

- メディカル・バイオリソース・データベース(<http://mbrdb.nibio.go.jp>)に、日本人を対象とする疫学研究情報を収集し、102件公開。疾患モデル動物情報を、新規登録18件、更新21件。
- 創薬支援データベース統合検索(<http://alldbs.nibio.go.jp>)に、「霊長類医科学研究センター」と「希少疾病治験ウェブ」を加え、合計14データベースの横断検索を可能にした。
- トシコケノミクス研究の成果DBであるOpen TG-GATEs(<http://toxico.nibio.go.jp>)の活用サポート、バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)との連携促進を行った。

■ヒト由来試料等利用研究における政策と倫理仮題についての調査研究■

- ゲノム指針の実施状況と課題について、倫理審査委員会の活動の中で、改正ヒトゲノム指針の影響について基礎調査を行った。統合指針について基礎検討を行った。

■ヒト由来生物資源の研究・開発利用の権利関係の研究■

- 生体由来試料にかかる「所有権」をkey wordに、米国判例、および諸制度の説明を、当局HPなどから収集し、取りまとめるとともに、研究機関において保存・管理されている既存試料の現状並びに、直面している所有権や知財の問題について可能な限り明らかにすることを目的に調査を実施。

「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」

原料細胞の入手等に関する調査

経済産業省

有識者研究会

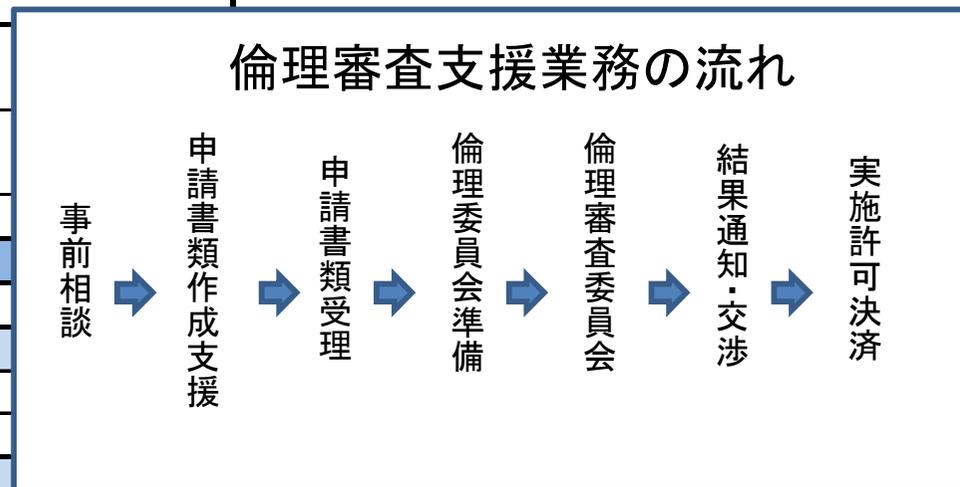
| | |
|---------------|--|
| (座長) 位田 隆一 | 同志社大学グローバル・スタディーズ研究科 特別客員教授 |
| 井上 悠輔 | 東京大学医科学研究所 助教 |
| 金森 敏幸 | 独立行政法人 産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター医薬品アッセイデバイスチーム研究チーム長 |
| <u>倉田 真由美</u> | 独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室 研究員 |
| 坂上 博 | 読売新聞東京本社 編集局医療部 次長 |
| 関 博之 | 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期母子医療副センター長・産婦人科 教授 |
| 高須 直子 | 京都大学 iPS細胞研究所 医療応用推進室 室長 |
| 土屋 裕子 | 立教大学 法学部 ビジネス法学科 助教 |
| 手塚 建一 | 岐阜大学大学院 医学系研究科 組織・器官形成分野 准教授 |
| 松村 一 | 東京医科大学 形成外科学分野 主任教授 |
| <u>松山 晃文</u> | 独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 部長 |
| 毛利 善一 | JCRファーマ株式会社 開発顧問 |

【結論】

手術時余剰試料(医療廃棄物)に物権・所有権は主張できる。
ICは準委任契約行為で締結される契約行為であることを考慮必要。
産業利用を円滑にするため物権法に基づいた契約として整理。
贈与・使用貸借として「契約書」としての同意文書記載項目整理。
産業化のために合理的な「有償頒布」の提示。

平成26年度倫理審査委員会開催実施状況

| 本所 倫理倫理審査会実績 | | | 備考 |
|---------------------|---------|--------------------|---|
| 1 申請 | 合計 | 79 | |
| | 新規申請 | 17 | |
| | 変更申請 | 62 | |
| 2 承認 | 合計 | 79 | |
| | 新規申請 | 17 | 条件付承認2件含む |
| | 変更申請 | 62 | 条件付承認1件含む |
| 3 開催 | 内部委員会 | 31 | ①対面4回 ②メール審査27回 |
| | 本委員会 | 6 | ①対面3回 ②メール審査3回 |
| | 委員長訪問回数 | 3 | |
| 難病研究資源バンク 倫理審査委員会実績 | | | 備考 |
| 1 申請 | 合計 | 54 | |
| | 新規申請 | 16 | |
| | 変更申請 | 38 | |
| 2 承認 | 合計 | 54 | |
| | 新規申請 | 16 | 条件付承認3件含む |
| | 変更申請 | 38 | |
| 3 開催 | 委員会 | 12 | ①対面4回 ②メール審査1回(正副委員長確認) ③メール審査7回(全委員確認) |
| | 委員長訪問回数 | 4 | |
| 委員対象教育研修回数 | | 2回 | |
| 事務局スタッフ教育研修受講回数 | | 2回 | |
| 実地調査 | | 調査回数1回 / 対象研究室数:3室 | |



培養資源研究室平成26年度成果報告

JCRB細胞バンク

JCRB細胞バンクとして1984年より事業を開始：国内最初の公的細胞バンク

厚生労働省の細胞バンクとして、創薬・疾患研究を支える重要な細胞を収集し、国内外の研究者に高品質な細胞を提供



登録細胞数
3417細胞

ウイルス検査等を含む
徹底的な品質管理を実践

細胞バンク事業

- ❖ 細胞資源の収集(創薬研究に有用な資源の収集)
- ❖ 細胞資源の提供(迅速・簡便なシステムの構築)
- ❖ 細胞資源の品質管理(高品質細胞の提供)

細胞バンク事業推進するための研究

- ❖ 新規細胞資源開発(資源の充実を図るため)
- ❖ 品質管理法開発研究(細胞品質の高度化のため)
- ❖ 細胞特性解析研究(利用者への情報提供のため)

生物資源の提供業務に係る業績

H26年度は国内・海外ともに分譲件数増加 ⇒ 知名度向上、リピーター獲得

年次目標3000サンプル

年次目標は十分に達成！！

◆ 細胞分譲数

4,022サンプル(昨年度比:94%)
(H25:4,277サンプル)

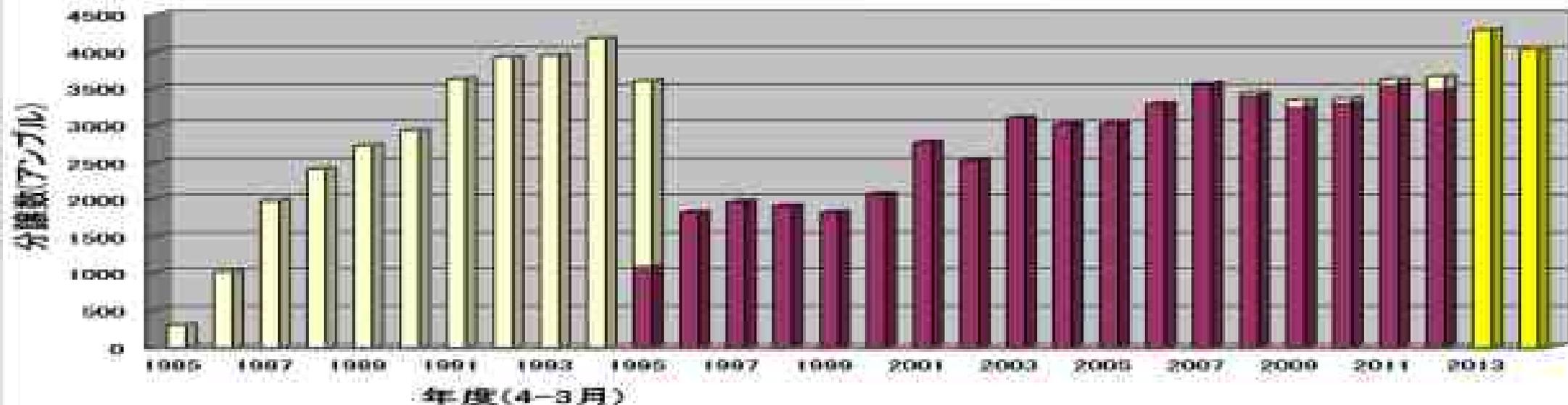
◆ 細胞分譲件数

2,417件(昨年度比:103%)
(H25:2,341件)

H25年度よりHSと統合

□ JCRB分譲 □ HS分譲 □ 一元化後分譲

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)



生物資源の収集・維持・管理に係る業績

細胞資源の収集・資源化

年次目標40細胞

寄託細胞数

40細胞株 (H25:58細胞)

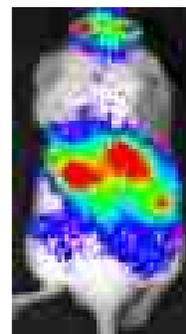
資源化細胞数
(分譲可能になった細胞数)

68細胞株 (H25:64細胞)

年次目標は達成！！

◆ 創薬支援のための生物資源開発

遺伝子導入技術を用いた発光細胞開発
生体で経時観察可能



世界最大規模の
発光細胞バンク構築
✓ 55種分譲中
✓ 20種分譲準備中

細胞資源の維持・管理

◆ 十分な細胞ストックの確保



約20万本の
細胞ストックを確保

研究者にタイムラグ無く
細胞を分譲供給可能

◆ 細胞動画データベースの構築



細胞増殖過程を動画撮影

細胞情報として
研究者への情報提供

概要

- 形態評価と細胞数の相関について解析を進め、非侵襲的画像解析のみによりヒト多能性幹細胞の細胞数と倍加時間を推定できる方法を開発に成功した。
- ヒトiPS細胞の資源化を行った。
- 培養資源における基盤技術の普及に努めた。

生物資源の収集・資源化

目標の1株の資源化完了（17株の寄託細胞中11株資源化が完了）
 （うち分譲公開は9株）している。資源化バイアルは116バイアルとなっている。
 (token : 28 seed : 48 distribution : 40)

| | | | |
|-----------|----------|--------------------|--------|
| 2014年 6月 | NIHS0608 | Polka token1 | 6バイアル |
| 2014年 6月 | NIHS0608 | Polka token2 | 12バイアル |
| 2014年 7月 | JCRB1598 | Polka seed | 48バイアル |
| 2014年 11月 | JCRB1598 | Polka distribution | 40バイアル |
| 2015年 2月 | NIHS0604 | Fetch token1 | 5バイアル |
| 2015年 2月 | NIHS0604 | Fetch token2 | 5バイアル |

研究現場のニーズに対応した資源の収集

- 健常日本人組織由来iPS細胞の分譲を行っている公的バンクは世界唯一

生物資源の保存、育成、品質管理等

| | | | |
|---------|------------------------------|------|----|
| ヒトiPS細胞 | 解凍検査 | 検査回数 | 5回 |
| ヒトiPS細胞 | マイコプラズマ簡易検査 | 検査回数 | 4回 |
| ヒトiPS細胞 | 未分化マーカー発現検査（免疫染色） | 検査回数 | 4回 |
| ヒトiPS細胞 | 未分化細胞表面マーカー検査（FACS） | 検査回数 | 4回 |
| ヒトiPS細胞 | 幹細胞マーカー遺伝子発現解析(PCR array) | 検査回数 | 4回 |
| ヒトiPS細胞 | in vitro分化能(EB)検査(PCR array) | 検査回数 | 3回 |
| ヒトiPS細胞 | 倍加速度測定 | 検査回数 | 1回 |
| ヒトiPS細胞 | 染色体数検査 | 検査回数 | 4回 |

資源情報（データベース等）の構築や更新

- JCRB細胞バンクへの情報提供→ JCRB細胞バンクのホームページに掲載
- ヒトiPS培養 分譲時配布資料Q&A作成

医薬基盤研究所の研究活動への貢献

- 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

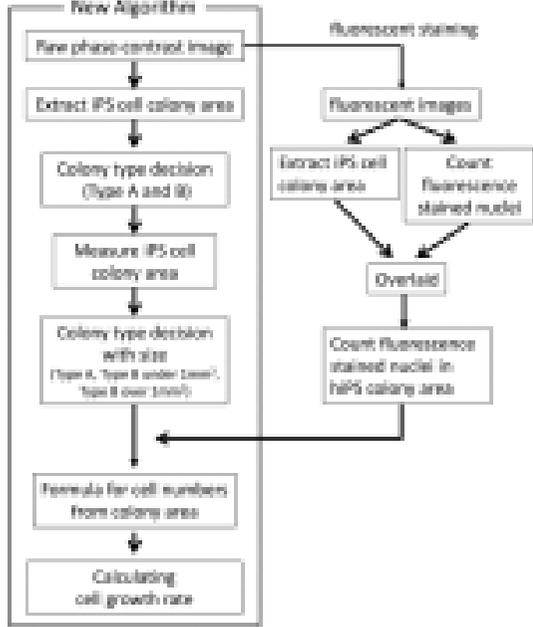
- 学会ブース展示による資源情報の提供 1回 (分子生物学会)
- 培養資源における基盤技術の普及ならびに指導育成
 - 日本組織培養学会 細胞培養基盤技術コースIIの開催・講師 3回
 - 細胞培養基盤技術コースIの講師 1回
 - 培養指導士講習会 講師 1回
- 国立大学法人長岡技術科学大学 実務訓練責任者として研修生 1名

ヒト幹細胞の形態評価法を開発し、生物学的特性との相関を検証する。

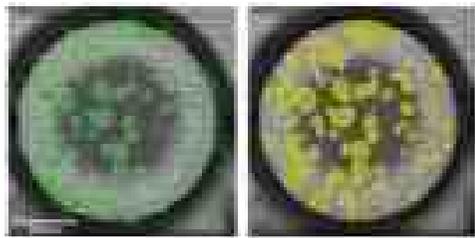
細胞数の非侵襲的計測が可能か？ → コロニーの形態と面積から算出可能となった。



細胞培養観察装置
Nikon BioStation CT
+
画像解析ソフトウェア
Nikon CL-Quant

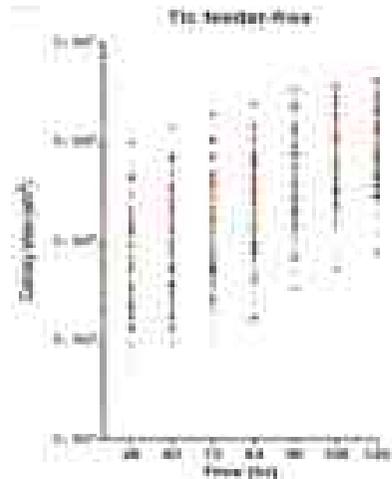


①細胞数予測アルゴリズムの設計

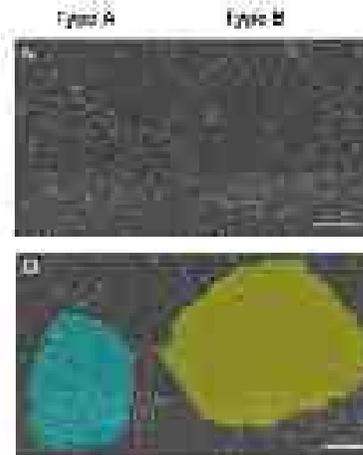


SYTO24蛍光像 位相差像からソフトウェアにより認識

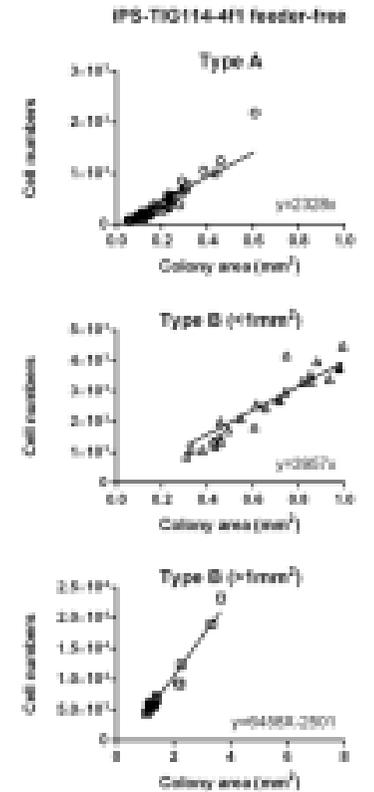
② 各コロニー面積の測定



③ コロニーの分類



④ コロニー面積と細胞数の相関関係を同定



・ヒトiPS細胞の位相差画像から非侵襲的に細胞数の計測、細胞の増殖速度の計測、コロニーごとの細胞増殖速度を計測に世界で初めて成功！（特許出願、Stem Cells translational medicine 2015）

・ヒトiPS細胞を損傷せず、品質評価に成功！ 継時的な評価が可能であり、評価後にその細胞が使用可能である

本研究所における疾患モデル動物開発の特色ある点

疾患モデル動物



(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

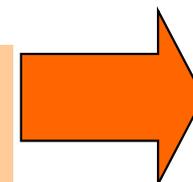
☆保護預かりなど**ユーザーニーズ**に対応

☆**迅速**できめ**細かな**対応

医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ



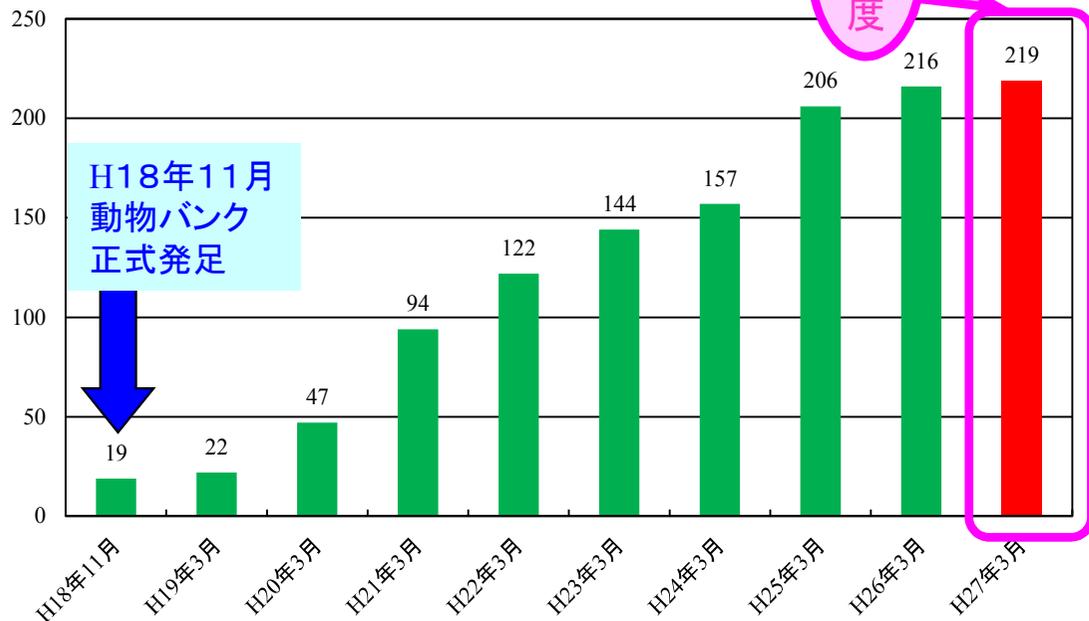
☆医薬品開発の促進
☆難病治療の促進



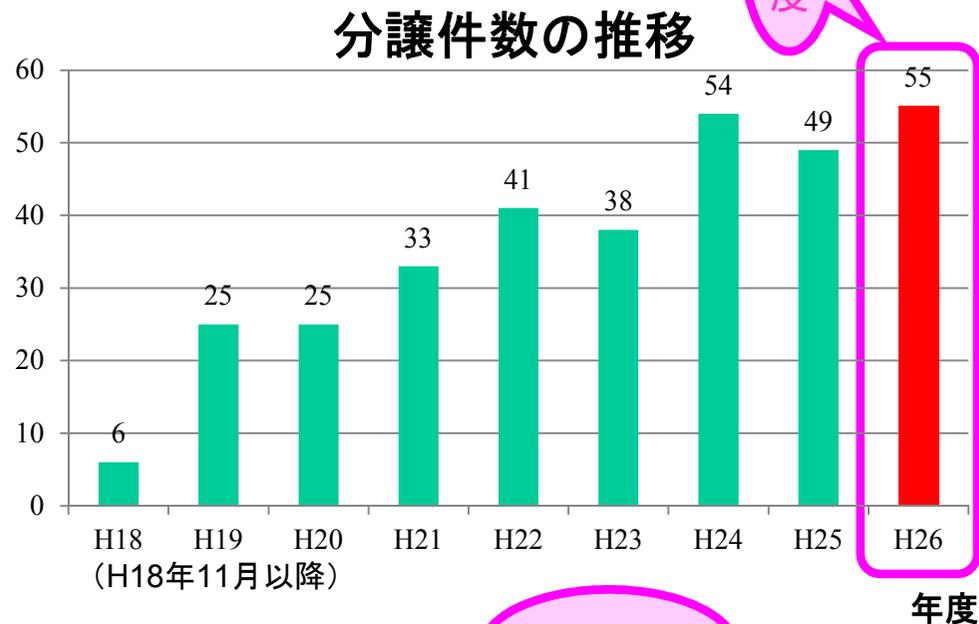
国民の
健康維持推進へ

小動物資源の収集・供給、各種サービスの実施

①分譲可能系統数



③マウス分譲



②寄託件数

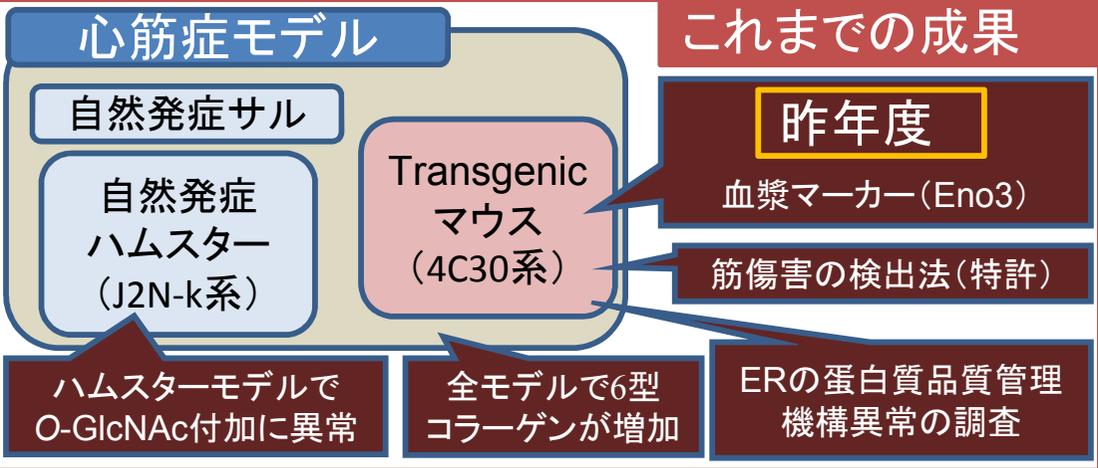
寄託系統数 : 18

資源化系統数 : 15

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 | H25 | H26 |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 | 382 | 537 |
| 胚凍結 | 0 | 6 | 4 | 32 | 39 | 23 | 7 | 4 | 0 |
| 精子凍結 | 6 | 1 | 6 | 23 | 37 | 57 | 32 | 65 | 45 |
| 生体作出 | 5 | 4 | 2 | 21 | 26 | 25 | 41 | 35 | 20 |
| 体外受精・胚作出 | - | - | - | - | - | 11 | 21 | 21 | 10 |
| 保護預かりセット(胚・精子凍結) | - | - | - | - | - | 10 | 34 | 28 | 15 |
| 合計 | 27 | 35 | 74 | 214 | 267 | 375 | 492 | 535 | 627 |

血漿エクソソーム由来心筋症診断マーカー探索

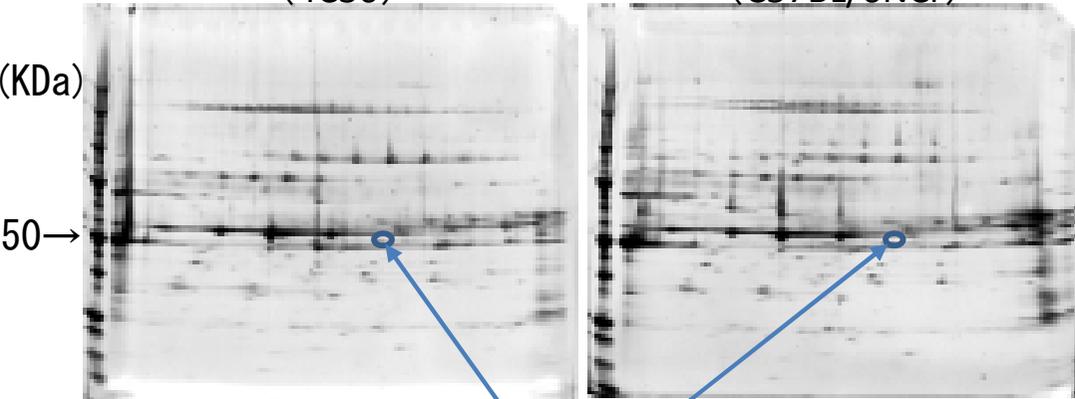


血漿 (15週齢)

Exosome抽出キット (Invitrogen)

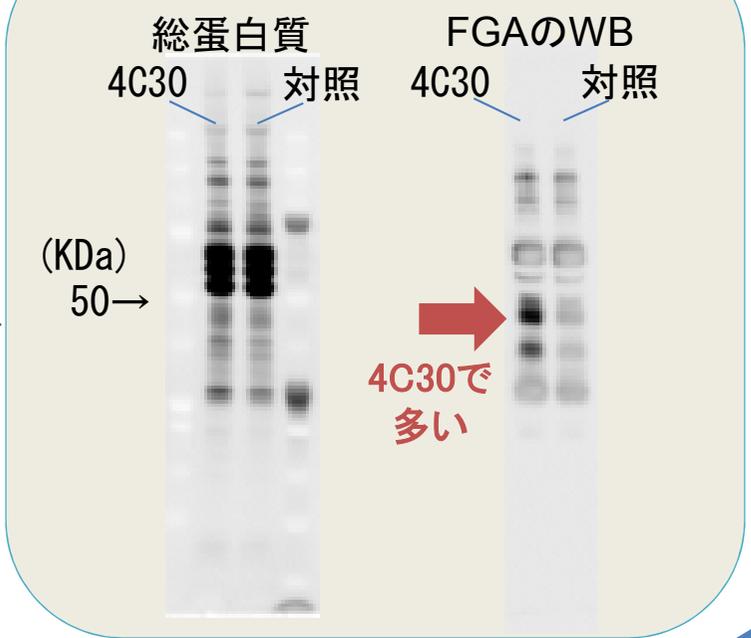
エクソソーム蛋白を2次元電気泳動で比較

拡張型心筋症モデル (4C30) 正常対照 (C57BL/6Ncr)



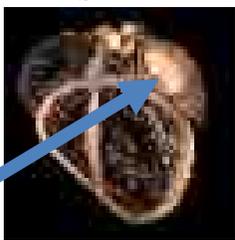
4C30特異的スポットの質量分析
 → **Fibrinogen-α (FGA)**

Western blotで確認



血栓形成を反映か？

4C30 strain 四腔断面



心筋症の血漿エクソソーム・マーカー候補として**フィブリンノーゲンα断片(約50KDa)**が有望⁴¹

難治性疾患治療開発・支援室平成26年度成果報告

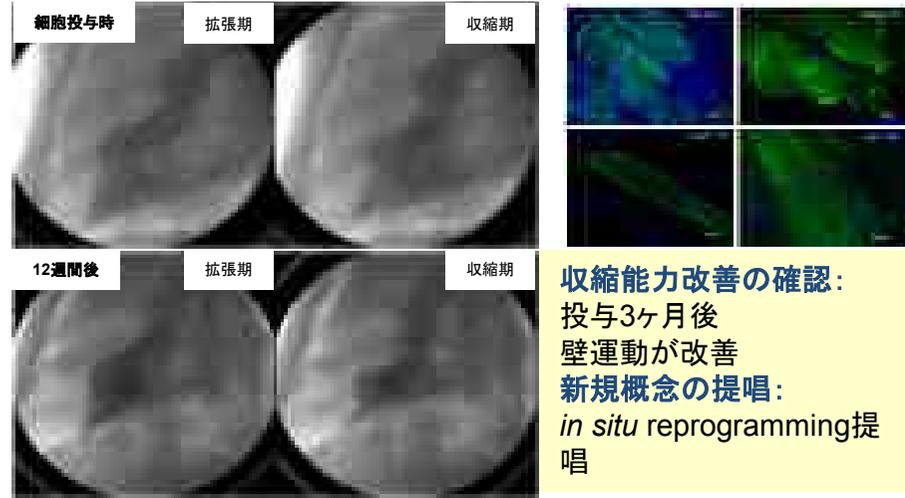
【目標】

治療満足度の低い難治性疾患に対し、再生医療を切り口とした新規治療法の開発と、所外研究者の治療法開発の支援を行う。

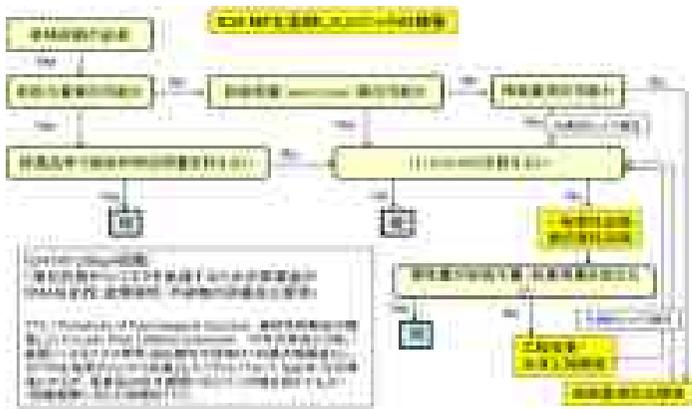
【研究成果】

- 1) 脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる治療法の研究開発
製剤としての有用性を示し、概念 *in situ* reprogramming を提唱。
- 2) 再生医療に関連した規制科学の研究
再生医療等製品にかかる複数のガイドラインを提案
- 3) 再生医療の臨床展開にむけた支援
世界初iPS細胞使用細胞製剤のFirst-in-Man試験開始に寄与

脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる治療法開発



再生医療に関連した規制科学の研究



再生医療関連ガイドラインの提案

脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる治療法開発の経験から、再生医療関連ガイドラインを作成し、厚生労働省に提供した。

再生医療の臨床展開にむけた支援

開発戦略提案



再生医療規制対応開発戦略提案

細胞特性、投与経路、Mode of Actionから望ましい規制対応開発戦略の提案をおこなった。

教育機会提供

無菌細胞培養トレーニングコース



品質管理トレーニングコース



再生医療細胞培養技術トレーニング

再生医療に特化した細胞培養トレーニングコースをわが国で始めて実施した。世界でも類を見ない試みである。

脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる治療法の研究開発

【研究成果】

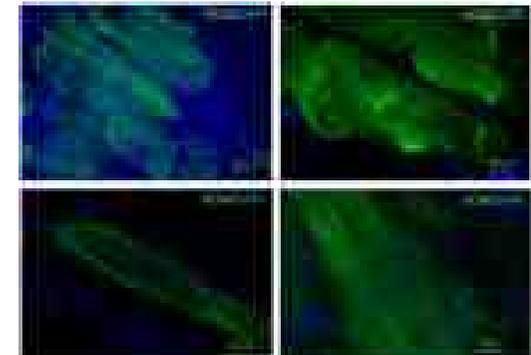
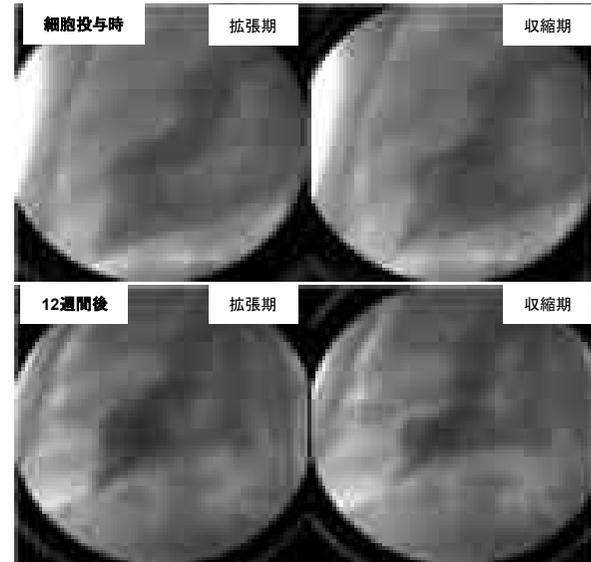
基礎研究:

脂肪組織由来多系統前駆細胞(ADMPC)を心筋系譜細胞へと分化させることに成功、その細胞を内科的治療法である経冠動脈的投与後に組織内で心筋へと分化することを示した。当該現象から*in situ reprogramming*との新規概念を世界に先駆けて提唱した。

臨床展開:

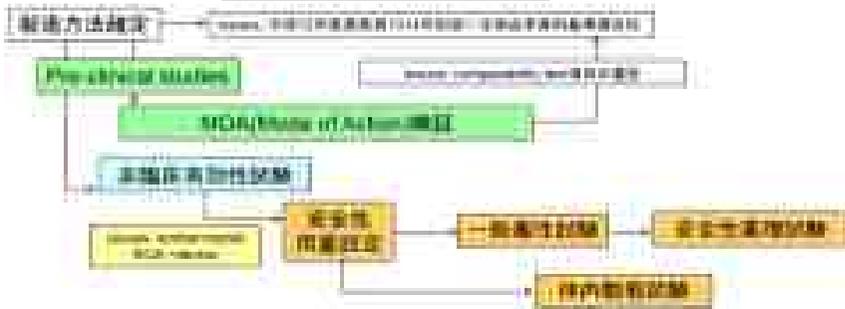
*in situ stem cell therapy*の実践として、重症心不全症を適応症とした経冠動脈的投与細胞製剤について対面助言を実施し、生物由来原料基準適合性を確認、非臨床安全性試験packageの組み立てを確認するとともに、治験薬概要書など治験関連文書を策定した。

有効性確認・MOAの検証



収縮能力改善の確認(左図):
投与後3ヶ月での左室造影。壁運動が改善
*in situ reprogramming*の証明(上図):
ヒト特異的心筋アクチン染色
*in situ reprogramming*過程を明らかに

開発スキームの構築



開発ネットワーク図であるのみならず、Gantt chartとして使用可能。再生医療実現拠点NW事業(A-MED)へ展開し活用。(上図)

非臨床安全性試験:体内動態試験



異所性分化臓器パネル (組織学的所見) 病的所見認めず(右図)

【波及効果】

提示した開発NW図は、再生医療特異的進捗管理ツールとして広く再生医療関連事業に活用される。

非臨床安全性試験packageの組み立てに関してはIABS (The International Alliance for Biological Standardization, Geneva, Switzerland)に提案された。

再生医療に関連した規制科学の研究

(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)

★再生医療等製品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施にかかる基本的考え方

第1章 総則
 本基本的考え方の目的
 背景
 本基本的考え方の適用範囲
 一般原則
 動物使用の削減、改善、代替に関する原則
 非臨床計画の目的
 対象疾患・臓器によるリスク評価
 投与方法によるリスク評価
 全体的な非臨床試験packageの組み立て
 非臨床試験で用いられる 再生医療等治験製剤
 動物実験による投与方法・投与機器の検討
 動物種の選択
 疾患・損傷動物モデルの選択
 一般安全性試験のための高用量選択
 ヒト初回臨床投与量の算出
 検証相の臨床試験のための製剤開発
 外来遺伝子を導入した場合の考慮事項
 動物実験実施基準

第2章 効力又は性能を裏付ける試験
 実験動物を用いたヒト由来製品のPOC
 実験動物を用いた動物由来類似製品のPOC
 in vitro POC

第3章 安全性試験
 in vitro試験
 一般毒性試験
 細胞・組織が産生する生理活性物質の影響
 患者の正常な細胞又は組織に与える影響
 副成分
 工程由来不純物
 頻回投与安全性試験
 臨床開発
 製造販売承認
 局所刺激性試験

遺伝毒性試験（遺伝子導入の場合）
 造腫瘍試験（腫瘍原性）
 由来細胞・組織によるリスク評価
 in vitro study (CALの取扱)
 in vivo study
 生殖発生毒性試験
 小児のための臨床試験
 免疫学的安全性
 その他の安全性試験

第4章 体内動態試験
 生存
 分布
 局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響

異所性組織

第5章 複数種の細胞を構成成分とする再生医療等製品

細胞
 試験群
 安全性試験
 効能裏づけ試験
 持続期間

第6章 埋め込み型足場を含んだ再生医療等製品

細胞
 足場
 生体適合性
 細胞播種
 試験群
 生体反応性
 投与反応と反応の持続期間
 安全性

第7章 その他
 薬物併用のための非臨床試験
 細胞基液・懸濁液の変更に伴う非臨床試験

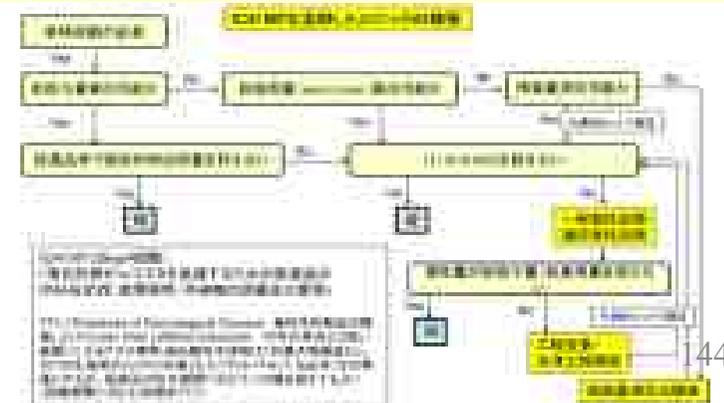
★重症心不全細胞治療用細胞懸濁液経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標

- はじめに
- 本評価指標の対象
- 本評価指標の位置づけ
- 用語の定義
- 評価に当たって留意すべき事項
 - 製品の品質管理
 - 形状について
 - 細胞濃度について
 - 構成細胞及び細胞の分化度について
 - 細胞懸濁液の運搬について
 - 細胞懸濁液の投与について
 - 非臨床試験
 - 形態学的評価
 - 催不整脈性の評価
 - 血清学的評価
 - 心機能、血流評価
 - 細胞懸濁液の使用使用方法、使用量等に関する評価
 - 臨床試験（治験）

★再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価にかかる基本的考え方

緒言
 ガイドラインの適用範囲
 一般原則
 工程由来不純物の安全性評価
 オプション1
 オプション2
 オプション3
 オプション4

★再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価フローチャート



再生医療の臨床展開にむけた支援

規制対応開発戦略提案



再生医療規制対応開発戦略提案

細胞特性、投与経路、Mode of Actionから望ましい規制対応開発戦略の提案をおこなった。

知財戦略提案

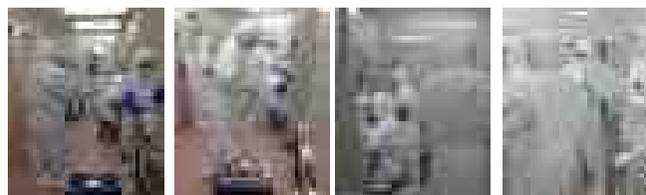


知財戦略提案

公知論文や取得データから、望ましい知財戦略の提案をおこなった。

教育

無菌細胞培養トレーニングコース



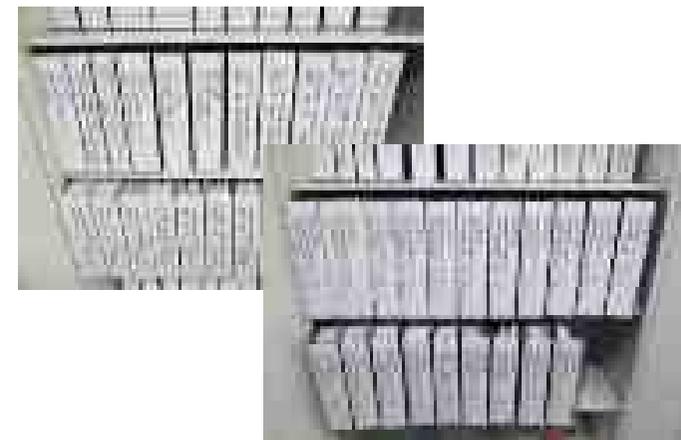
品質管理トレーニングコース



再生医療細胞培養技術トレーニング

再生医療に特化した細胞培養トレーニングコースをわが国で始めて実施した。世界でも類を見ない試みである。

進捗管理支援



再生医療進捗管理支援

再生医療の進捗管理に特化したBalance Score Card (BSC)を考案し、研究開発の漏れの無い進捗管理を支援した。

薬用植物資源研究センター (北海道・筑波・種子島)

国内唯一の薬用植物に関する総合研究センター

本センターでは、薬用植物資源を国民の健康増進に役立てるため、以下を行っている。

- 1) 薬用植物の収集、保存及び供給。
- 2) 薬用植物に関する情報の整備及び提供。
- 3) 薬用植物の保存・増殖・栽培・育種に必要な技術並びに化学的・生物学的評価に関する研究開発。

「甘草」の世界初の水耕栽培に成功し、土壌汚染、残留農薬等の危険がないクリーンな甘草の国内栽培化を可能にしたことにより、平成23年の**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。

・薬用植物

その名の通り、薬として使用される植物。漢方薬、民間薬及び関連医薬品の原料、健康食品等として古来、世界各国で種々の薬用植物が活用されている。



【300日 栽培の状況】



水耕栽培

土耕(露栽培)

「シャクヤク」の水耕栽培に成功した

7ヶ月水耕栽培したシャクヤク



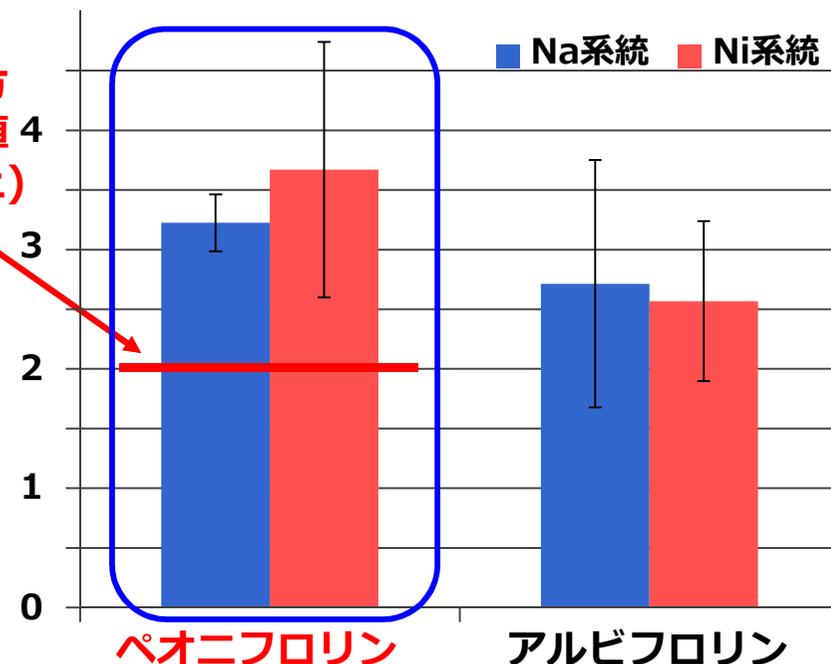
奈良県産 (Na) 系統



新潟県産 (Ni) 系統

日本薬局方
含量規格値
(2.0%以上)

成分含量 [DW%]



平成26年度までの成果

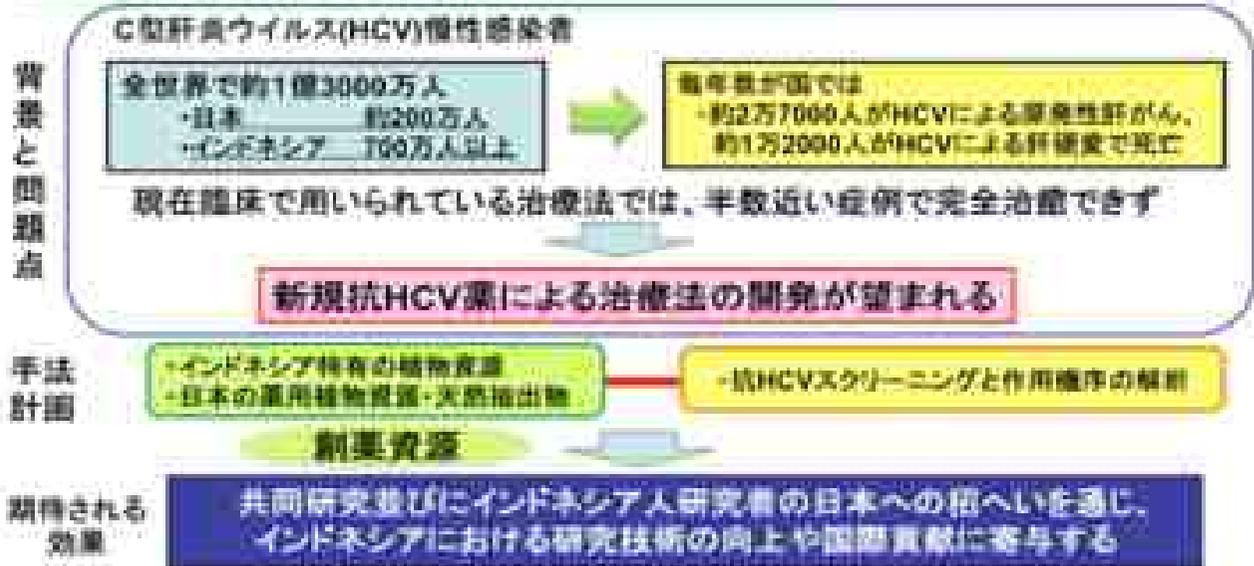
薬用植物の「シャクヤク」は、通常畑で5年以上の栽培期間が必要であるが、当センターが開発した水耕栽培法により、わずか7ヶ月で得られた薬用部位(左図)が日本薬局方記載の性状及び成分規格値に適合することを明らかにした(右図)。これにより、重要な漢方薬原料生薬として用いられる「シャクヤク」の短期間での効率的な栽培が可能になる。

今後の計画

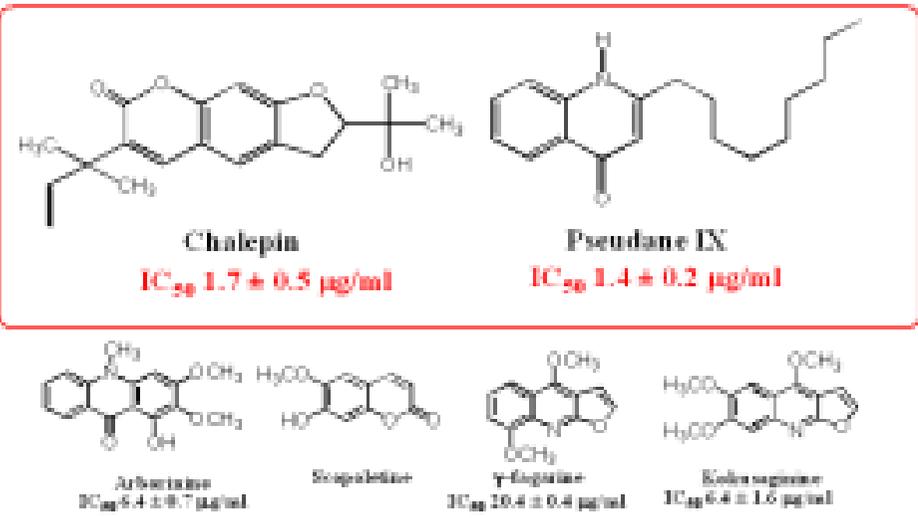
平成27年度は、市場流通生薬との化学的同等性並びに生物学的同等性試験を予定している。その後、厚生労働省における審議会等を通じてカンゾウを含めた水耕栽培品の局方生薬としての認可及びそれら生薬の国内生産、流通を目指している。

インドネシア産薬用植物より抗HCV活性化化合物を発見した

C型肝炎ウイルスに対して有効な薬用植物の探索



インドネシア産薬用植物より単離された抗HCV活性化化合物



平成26年度までの成果

C型肝炎ウイルスに対して有効な薬用植物の探索は、JST/JICA事業の一環として神戸大学、インドネシアとの共同研究として進行中である。平成25年度は、インドネシア産ミカン科植物 *Ruta angustifolia* のジクロロメタン分配フラクションに強い活性が認められ、分離、構造解析の結果、Chalepin 及び Pseudane IXに強い抗HCV活性が確認された。本化合物の抗HCV活性は全く報告がないため創薬シーズとして現在、特許申請の準備中である。

今後の計画

平成27年度は、新たなインドネシア産植物並びにインド産植物より抗HCV活性化化合物の探索を引き続き行い、抗HCV創薬資源としての薬用植物の活用を目指している。

ウラルカンゾウのグリチルリチン酸高含量系統の選抜に成功した



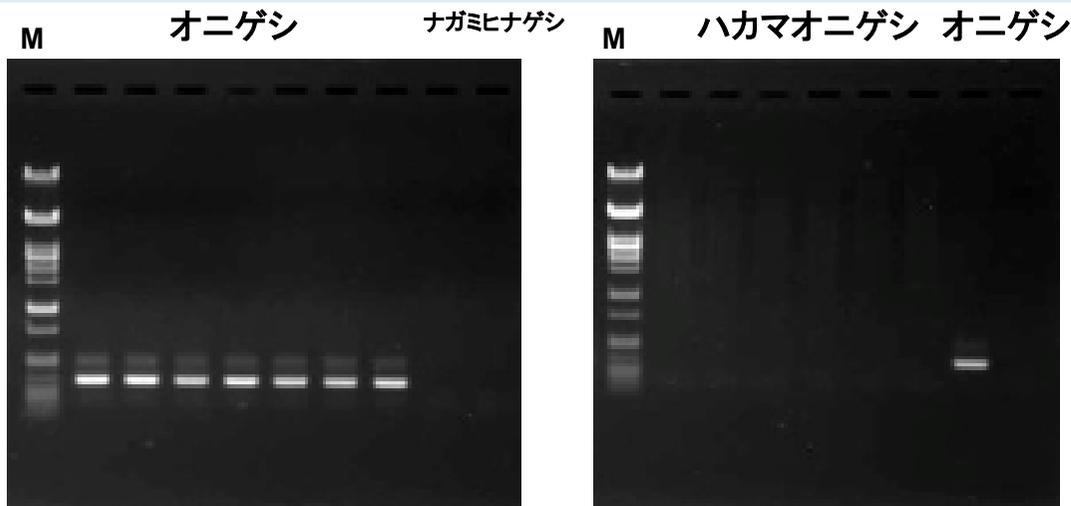
平成26年度までの成果

日本国内で栽培可能な優良カンゾウ系統の作出を目指し、北海道における栽培試験で収量性及びグリチルリチン酸含量(3%以上)が高い系統を選抜し、高グリチルリチン酸含量系統の作出に成功した。本品種は特性分類調査の結果、既存品種との間に区別性が認められたため、品種名を「厚労Glu-0010」として2014年6月26日に品種登録出願を行った。

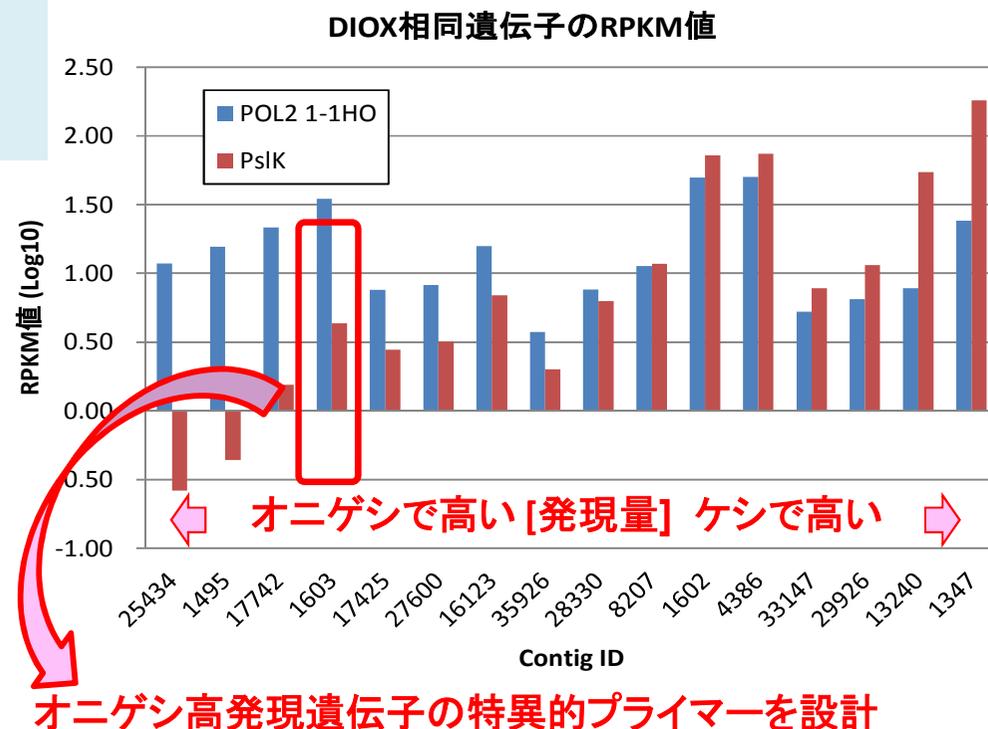
今後の計画

平成27年度は本品種の養分吸収特性に対応した施肥体系の確立を目指すと共に民間企業とも連携し、北海道内における商業生産を見据えた試験栽培を実施する予定である。

オニゲシESTライブラリー情報を活用し、オニゲシ特異的鑑別に成功した



Contig #1603特異的プライマーのケシ属植物との交叉反応性



オニゲシ高発現遺伝子の特異的プライマーを設計

平成26年度までの成果

近年、麻薬及び向精神薬取締法 麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令により、麻薬として指定されたオリパピンは、規制非対象植物であるオニゲシに含有されており、今後はその鑑別法の確立等、行政的対応が必要となる。今年度はオニゲシ特異的鑑別法の開発を目指し、オニゲシESTライブラリー情報を活用したオニゲシ特異的鑑別法の構築を試みた。この結果、オニゲシにおいて高発現するDIOX相同遺伝子contig #1603の特異的プライマーを活用することにより、オニゲシ特異的鑑別に成功した。

今後の計画

平成27年度はさらなる高感度特異的プライマーの開発を継続するとともに、日本各地で栽培、育成されているオニゲシ試料において、本鑑別法の有用性を検証する予定である。

霊長類医科学研究センターのミッション

我が国唯一の医学実験用霊長類センターとして霊長類を用いた個体レベルから遺伝子レベルまでの医学科学研究を推進し、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・医学科学研究に貢献する。

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
- ・妊娠ザル、胎児、高齢ザルなど特殊なサルの供給

技術と情報の提供

- ・繁殖育成技術
- ・高品質化技術
- ・個体情報データベース

霊長類を用いた医学研究

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

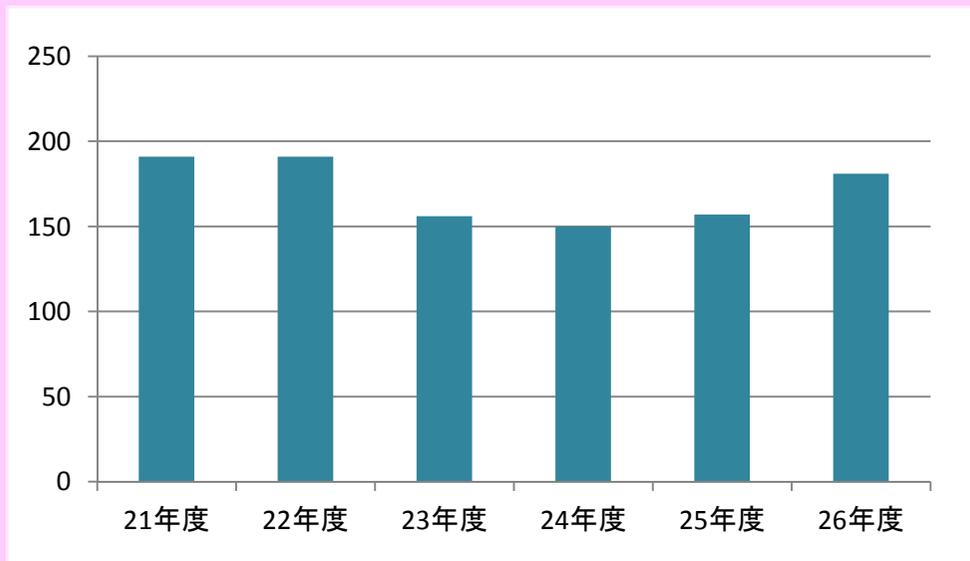
| 21年度 | 22年度 | 23年度 | 24年度 | 25年度 | 26年度 |
|------|------|------|------|------|------|
| 401 | 508 | 537 | 627 | 732 | 856 |

離乳時におけるSRV/D非感染個体（SPF）の抽出

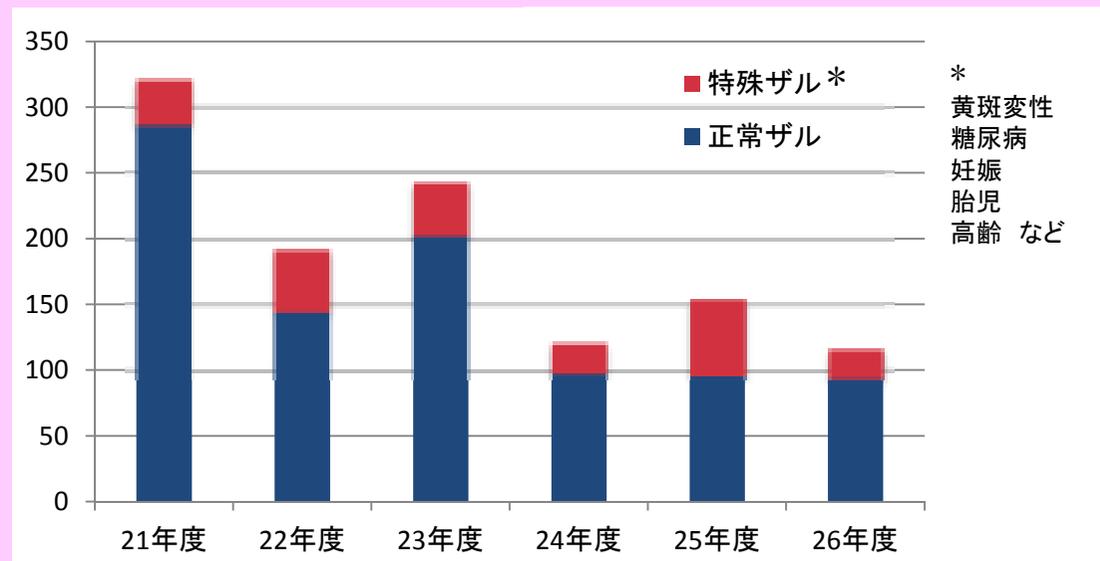
| 総離乳仔数 | SRV/D陽性 | SRV/D陰性 |
|-------|---------|---------|
| 166 | 0 | 166 |

SRV/D感染は順調に排除されており、SPFの割合がコロニーの6割を超えた！！

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



カニクイザルの安定的な生産と供給が可能！！

背景

- 循環器疾患は世界各国で大きな問題となっており、その病態解明、新規診断・治療法開発研究は極めて重要。
 - それらを対象とした再生医療・創薬研究などにおいては霊長類を用いた有効性・安全性評価の需要が増え続けている。
- 一方、霊長類における評価指標の中で特に循環器疾患等に重要な血液ガスに関する報告はほとんどないことから、今回その基準値樹立等を試みた。

材料および方法

カニクイザル64頭(雄20頭、雌44頭)の大腿動脈もしくは尾動脈より動脈血を採取し、血液ガス15項目および全血球計算18項目を測定し、解析を行った。



結果

- 血液ガスにおいてpH, pO₂, K⁺, O₂SAT, Cl⁻はヒトと同様の値を示し、Na⁺, Ca⁺⁺, Anion GAPはヒトより高値を示した(Table 1)。
- 雄でHCO₃std, B.E.(vt), ctCO₂は高値を示し、ヒト同様の性差が認められた(図1)。
- 全血球計算では加齢に伴ってMCHとMCVが減少、RBC数が増加し、ヒトと異なる傾向が認められた(図2)。

Table 1. 血液ガス検査項目の平均値

| 検査項目 | 平均 | SD | SD | SD |
|----------------------|--------|-------|--------|--------|
| pH | 7.39 | 0.08 | 7.40 | 0.09 |
| pO ₂ | 86.67 | 6.88 | 58.90 | 9.70 |
| pCO ₂ | 39.74 | 10.68 | 120.00 | 37.00 |
| Na ⁺ | 148.11 | 4.83 | 154.00 | 127.00 |
| K ⁺ | 3.80 | 0.18 | 3.86 | 2.71 |
| Ca ⁺⁺ | 1.31 | 0.07 | 1.40 | 1.04 |
| HCO ₃ std | 21.39 | 3.39 | 25.00 | 15.20 |
| HCO ₃ std | 22.60 | 4.98 | 28.00 | 8.00 |
| B.E.(vt) | -4.04 | 4.14 | 1.00 | -14.00 |
| B.E.(vt) | -2.14 | 3.34 | 4.00 | -27.00 |
| ctCO ₂ | 23.38 | 4.98 | 38.00 | 2.00 |
| Ca ⁺⁺ cl | 1.31 | 0.08 | 1.40 | 1.07 |
| O ₂ SAT | 86.49 | 1.58 | 98.00 | 90.00 |
| Cl ⁻ | 107.13 | 3.82 | 115.00 | 88.00 |
| Anion GAP | 18.04 | 4.74 | 58.00 | 8.00 |



図1. HCO₃, B.E.(vt), ctCO₂の性差

結論

- ◆ カニクイザルにおける血液ガスおよび全血球計算の基準値が樹立された。
- ◆ 加齢に伴う変化、性差が認められた。
- ◆ ヒトとの違いや相同性が明らかとなった。

これらの基準値、結果はサルを用いた循環器疾患研究に有益であると共に、サル自体の健康管理にも役立つものである。

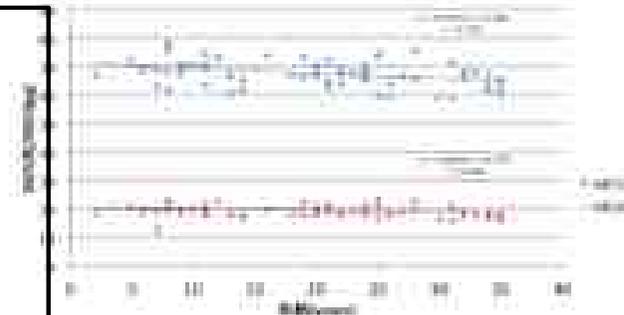
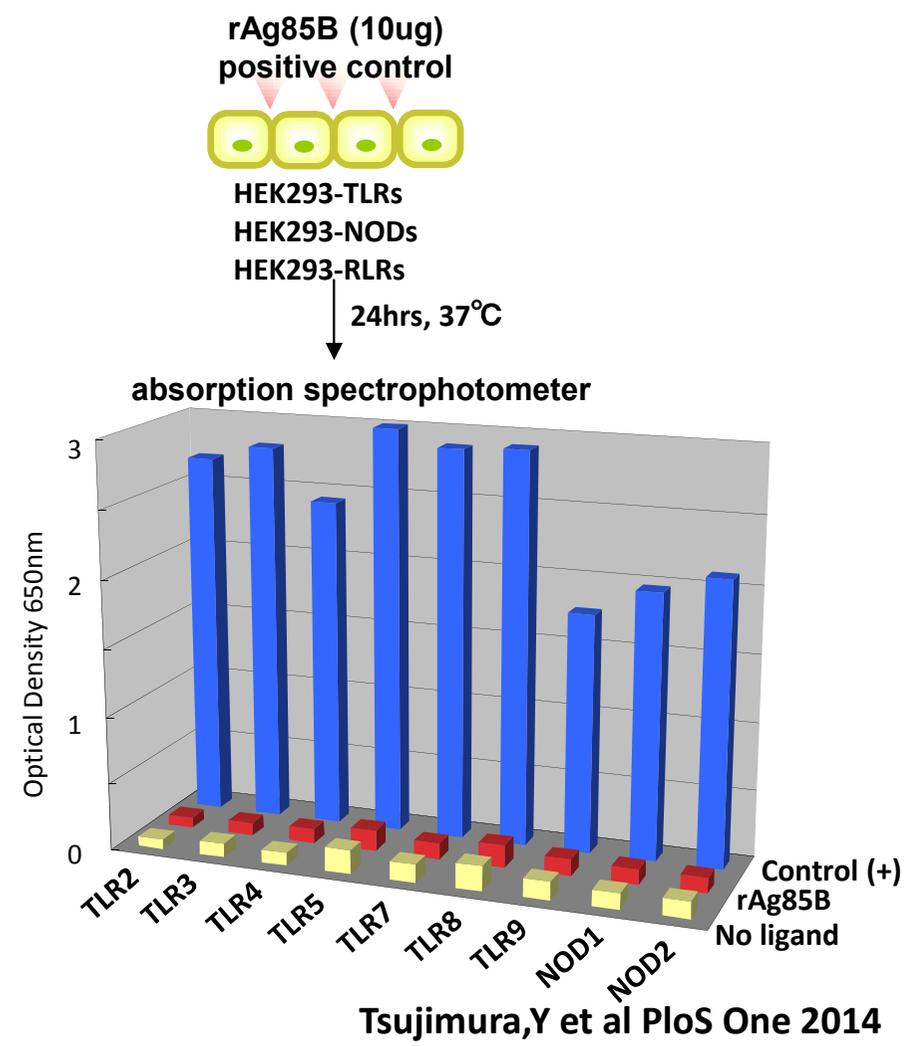
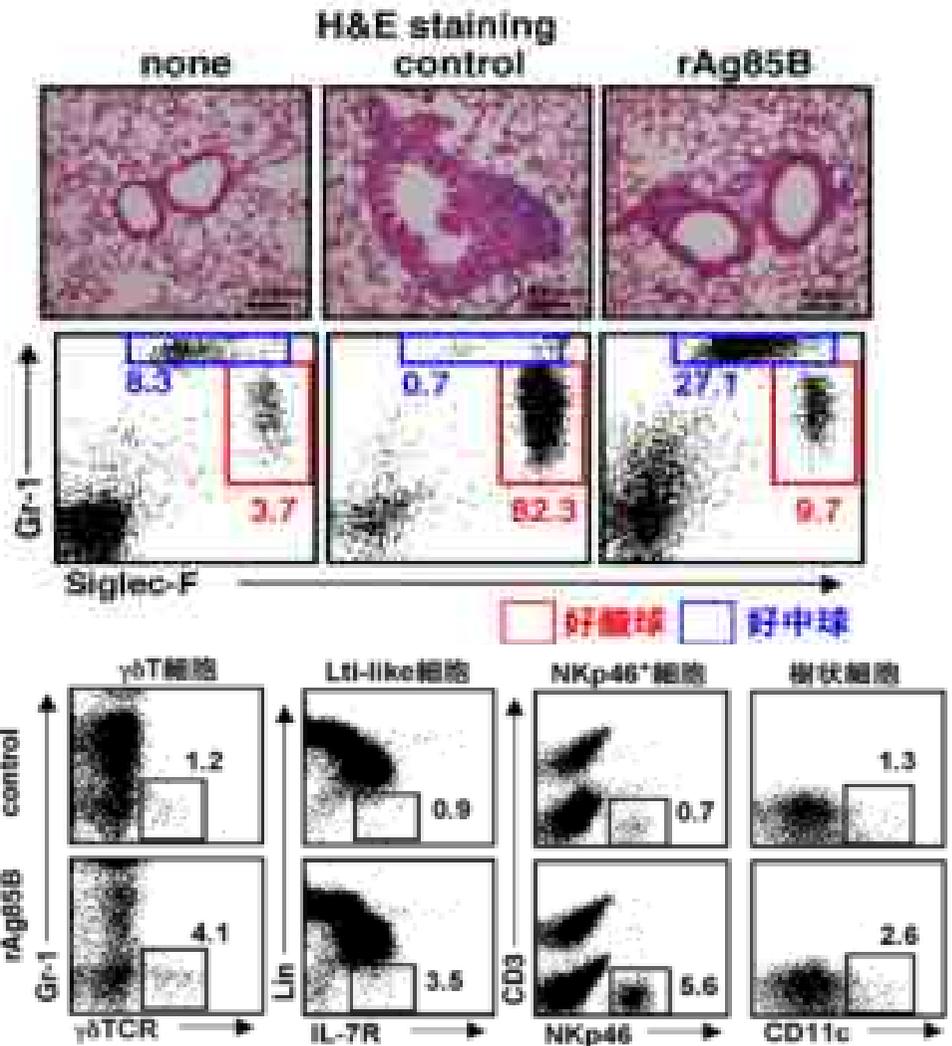


図2. 加齢とMCH, MCVの関連性

抗酸菌分泌抗原Ag85B

- 抗酸菌が分泌する主要な蛋白(325aa)
- 結核菌に対しワクチン効果(Vaccine 2014)
- 非常に強力なTh1タイプのサイトカイン産生によりアレルギー・アトピー性疾患の治療効果(Mori,H. et al., Arch Dermatol.2009, Karamatsu, K. et al, J.Asthama Allergy, 2012, Kitagawa,H. et al., PLoSOne 2013)、癌治療(Kuromatsu, I. et al., Cancer Gene Ther. 2001)、ワクチンのアジュバント効果(Takamura,S. et al., J.Immunol. 2005)

特許番号: 第4159362号(日本)、第7524675号、第7622297号(米国)、第1369127号(欧州:イギリス、フランス、ドイツ)

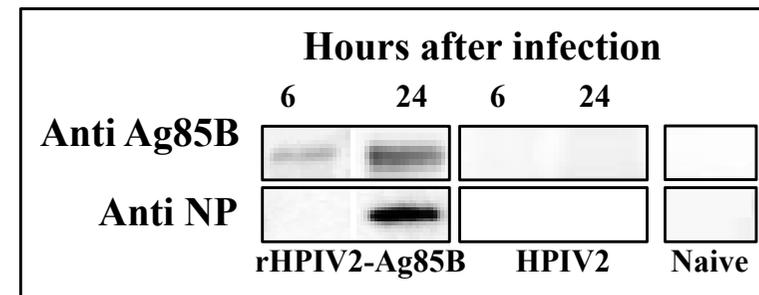


Tsujimura, Y et al PloS One 2014

抗酸菌分泌抗原Ag85B全く新しいアジュバントになり得る可能性が示された。

ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いた粘膜免疫誘導型結核ワクチン

結核ワクチンBCGは成人での肺結核予防に対する効果は示されていない。呼吸器粘膜における結核菌特異的な免疫反応の誘導を行うためにヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いた結核ワクチンを作製した。



Watanabe K. et al., VACCINE 2014

新規結核抗原

既知のワクチン効果がある抗原

非発症者が認識している抗原

強毒化で発現する抗原

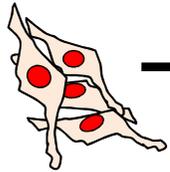


- 2013年 - 国内で新会社設立 ((株)クリエイトワクチン)
- 2014年 - 「Development of recombinant hPIV2 virus vector as a new TB vaccine」
GHIT (Global Health Innovative Technology Fund) 1st round (代表)
- 「粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発」厚生労働省感染症対策総合研究事業 (代表)
- 産業革新機構 (INCJ) がクリエイトワクチンに参画
- Bill & Melinda Gates Foundation がヒト治験のサポートを表明
- 2015年 - 「Development of recombinant hPIV2 virus vector as a new TB vaccine」
GHIT (Global Health Innovative Technology Fund) 2nd round 採択 (3月) (代表)
- 「粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発」厚生労働省感染症対策総合研究事業 (代表)

プリオン持続感染株を用いたプリオン病サル感染モデルの作出

MV63細胞の感染実験

MV63 (mouse adapted vCJD)



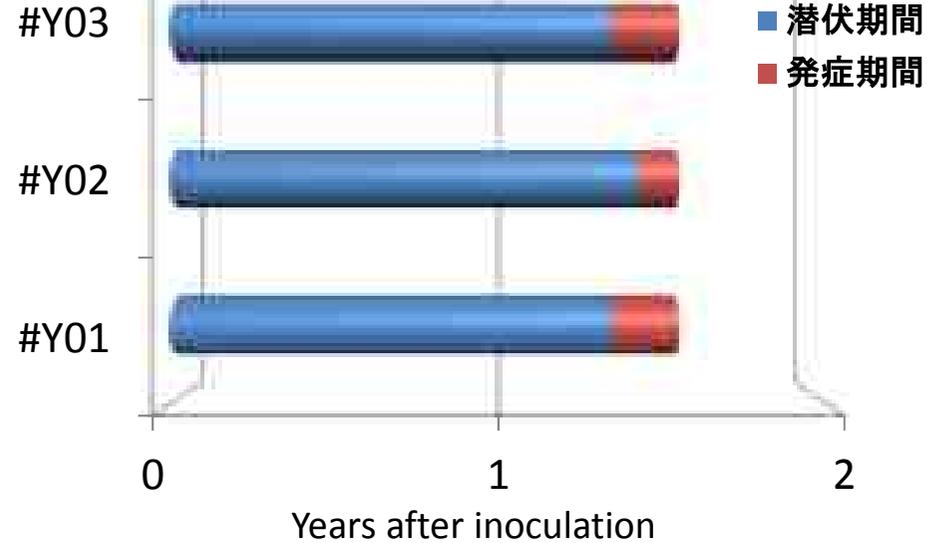
脳内
接種

Y#01
Y#02
Y#03

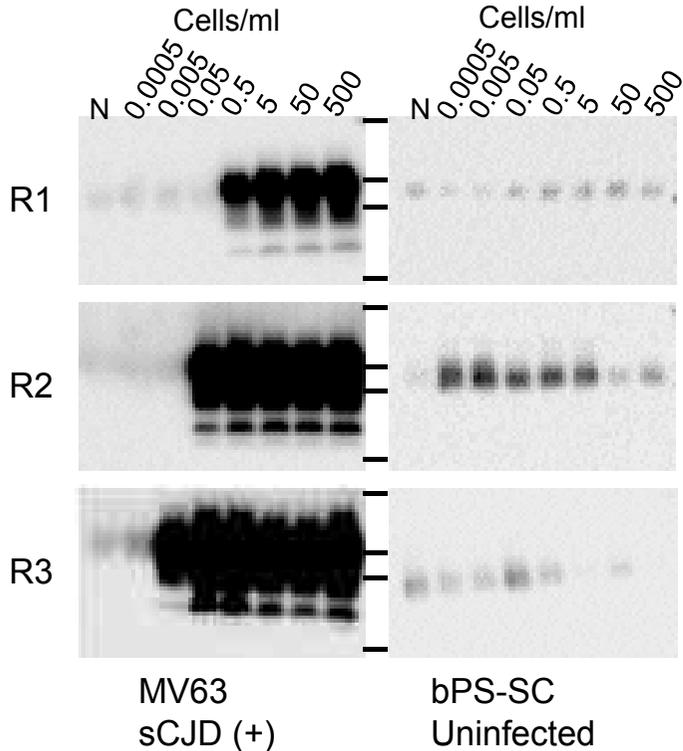


vCJD由来
PrP^{Res}持続感
染マウス細
胞株をカニク
イザル脳内
に接種した。

感染実験経過



MV63由来PrP^{Res}の高感度検出系



MV63の連続
PMCAにより
PrP^{Res}を増幅
し、ラウンド3
で0.005個/ml
に希釈したサ
ンプルまで
PrP^{Res}が検出さ
れた。

平成26年度

VCJD由来プリオン持続感染細胞の
脳内接種ザルの経過観察

↓
体液の経時的採材
行動解析の実施

↓
感染1年4ヶ月から1年5ヶ月目に発症した



世界初のヒトプリオン感染カニクイザルモデルが樹立された。

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、「基礎研究推進事業」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、平成26年度末をもって国立研究開発法人日本医療研究開発機構に承継。

1. 数値目標(平成26年度)の達成度

(1) 採択課題1件あたりの査読付発表論文の件数が数値目標を大幅に達成

平成26年度継続課題の年間発表論文総数が142件であり、課題1件あたりの数が中期計画当初年度より66%と大幅に増加した。(目標値は「10%増加」)**[目標10%増加、実績66%増加]**

このうちインパクトファクターが2以上の論文は119件であり、課題1件あたりの数は5.67件(中期計画当初年度は3.27件)となり、73%増加した。

(2) 実用化が見込まれる研究プロジェクトの割合が、数値目標を大幅に達成

実用化が見込まれる研究プロジェクトは、平成26年度終了課題21件中9件(4割、43%)であり、年次計画の目標値(4割)を上回った。**[目標4割、実績4割以上]**

2. 平成26年度までの成果・実績

(1) 研究プロジェクトの研究成果

「現在までの主な成果(参考)」を参照。

PD・POによる各研究プロジェクトの進捗管理・指導及び外部評価が成果創出に大きく貢献した。

(2) 本事業の成果による特許件数

平成26年度までの研究成果に基づく特許出願数は470件であり、特許登録件数は67件。

(3) 治験にまで進んだ研究プロジェクトが11件に増加

本事業(平成17年度以降)の成果を踏まえて治験の段階にまで進んだプロジェクト数が11件に達し、一般的な確率(約1万分の1)を大きく上回る確率(約10分の1)となった。

(4) 研究成果に係る広報活動の強化

各研究プロジェクトの成果は、成果発表報告会(年2回)、産学橋渡しセミナー、課題レポートの作成・配布、等により広く国民へ普及啓発を行った。

数値目標

「助成金交付申請の手引き」を配布し、説明会を年1回開催する」

助成金交付申請の手引きを事前に公開し、開発状況に応じて、東京・大阪で合計3回開催。説明会後は、資料を公開し、DVDを配布。**[目標1回開催、実績3回]**

平成26年度支援実績

■助成金交付事業：

希少疾病用医薬品18品目、希少疾病用医療機器2品目、希少疾病用再生医療等製品1品目の合計21品目に対し、それぞれの品目の開発状況に応じて交付額を決定し、総額8.6億円の助成金交付を行った。(助成率35.9%)
(患者数1,000人未満であり、開発が困難なウルトラオーファン7品目に対しては、原則、助成率50%(上限値)で交付した。)

■指導・助言：

助成金交付に伴い、プログラムオフィサー(PO)制度を活用した技術的な指導・助言・相談を行った。さらに、各開発企業等から助成金交付申請前相談(10社11品目)等も随時対応し、そのうち7品目が平成26年度に助成金交付申請に至った。

■税額控除に係る認定：

認定申請のあった2社6品目について、開発企業の決算月に応じて試験研究費の認定を行った。

■情報発信：

パンフレットやホームページの更新に加え、リーフレット及び希少疾病用医薬品等ガイドを公開する等、より効率的な制度普及を図った。

■承認実績

助成金の交付やPOの指導助言等の開発支援により、平成26年度はこれまでに助成金交付実績のある希少疾病用医薬品12品目の製造販売承認の取得がなされ、中期計画期間中において最も多くの成果を創出した。

これまでの累積実績

| | 希少疾病用医薬品 | 希少疾病用医療機器 | 希少疾病用再生医療等製品 |
|----------|----------|-----------|--------------|
| 助成金交付品目数 | 171 | 14 | 1 |
| 承認取得品目数 | 112 | 8 | 0 |
| 成功率 | 65.5% | 57.1% | 0 |

実用化研究支援事業

平成16年度より22年度まで、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器を開発するベンチャー企業に対して実施された支援事業。

現在、既採択案件19テーマのフォローアップを実施しており、15テーマでヒトの臨床試験が開始され、8テーマでライセンス契約（導出）され、企業に収益が得られた。2テーマで承認申請済みであり、1テーマで承認取得がなされた。

承継事業（旧出融資事業）

昭和62年度より平成15年度まで医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構において実施していた。当所は出資法人の成果管理及び貸付金回収を実施。

出資事業では、成果管理会社1社の導出先企業において、iPS細胞作成キットが市販されており、成果管理会社がロイヤリティを得ている。また、導出先企業が遺伝子治療製剤6件を製薬企業にライセンス契約済み。

融資事業では、貸付金を回収済。

平成26年度成果

外部専門家、プログラムオフィサー等を活用した指導・助言を行い、中期目標期間中に研究成果による収益が見込まれる案件の5件確保を目指していること。[目標5件、実績8件]

- ・ 実用化研究支援事業：外部専門家、プログラムオフィサーによる指導・助言を実施。平成24年度に1件、平成26年度に4件当所へ売上納付があったほか、事業者がライセンス契約に伴う一時金等で収益を得ている案件をこれまでに合計2件確保した。
- ・ 承継事業：外部専門家、プログラムオフィサーによる指導・助言を実施。平成23年度より、導出先企業において商品化されたものがあったため、成果管理会社が収益を得ている案件を確保した。この他、平成23年度までに導出先企業が遺伝子治療製剤6件を製薬企業等へライセンス契約を実施した。うち3件で臨床投与がなされている。
- ・ 東北三県が実施している革新的医療機器創出・開発促進事業の進捗管理事業を岩手県、宮城県より受託し、平成26年度は13テーマについて開発に係る各種支援を実施した。うち3テーマで医師主導治験が開始されている。
- ・ 厚生労働省から臨床研究倫理指針適合性調査及び疫学倫理指針適合性調査を受託し、調査実施施設において倫理指針が適切に遵守されているかどうか確認を行った。

以上のとおり、中期計画に係る数値目標である収益が見込まれる案件5件を上回る成果（実用化研究支援事業7件、承継事業1件、計8件）が平成26年度までに得られた。

各事業の業務内容

(1) 先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業

資料該当ページ P163～ P184

(2) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

資料該当ページ P185～ P203

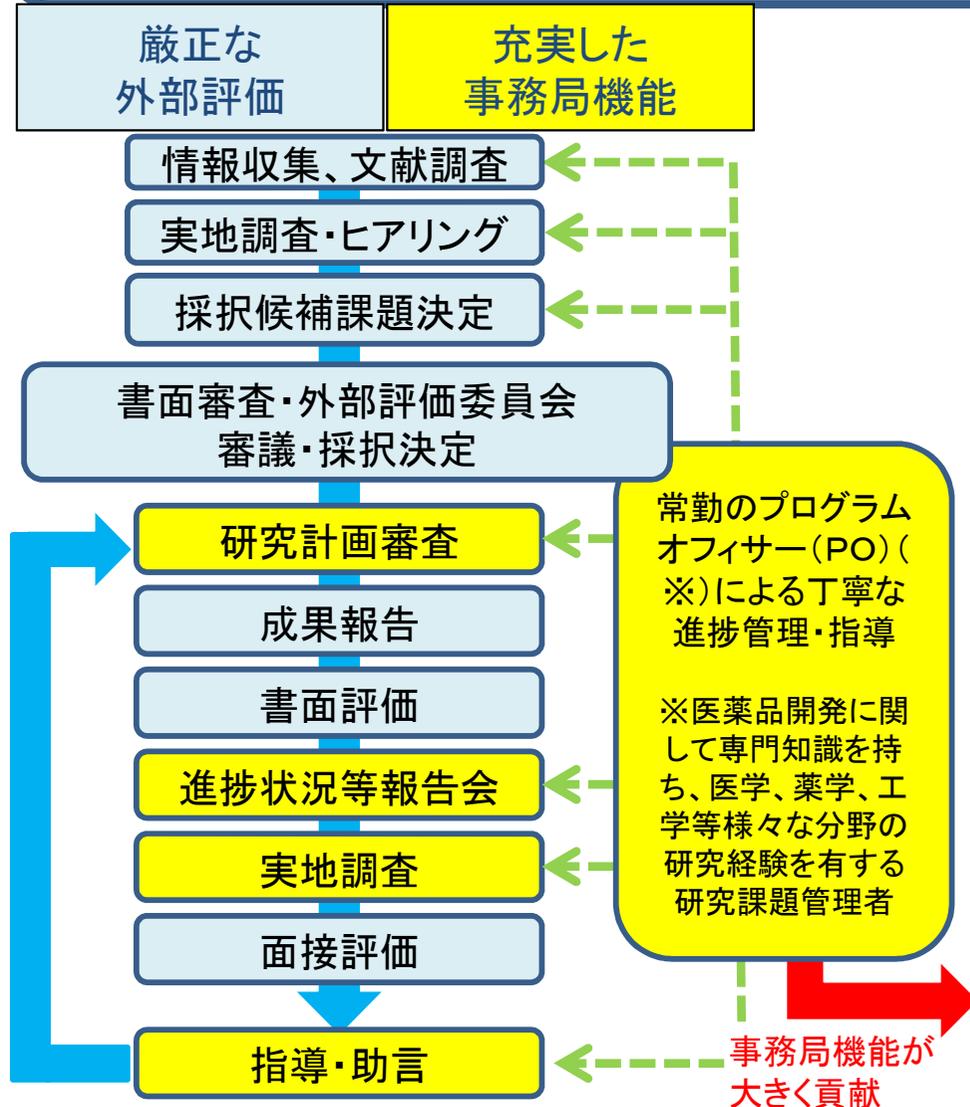
(3) 実用化研究支援事業及び承継事業

資料該当ページ P204～ P216

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業

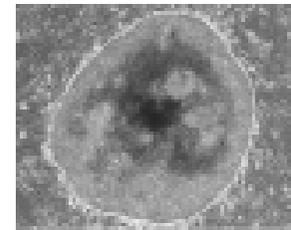
事業の特徴

- 難病・希少疾患など研究開発上のリスクが高く、企業の主体的な研究開発が進みにくい領域や、革新的な技術・手法を用いる先駆的な研究を支援
- 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



研究の成果

ヒトiPS細胞の樹立に成功
(京都大学・山中教授)



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

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



2009年5月に承認取得
(抗凝固療法が不要で、携帯性・耐久性に優れる)

○基盤研設立(平成17年4月)以降、134件の研究プロジェクトを支援(若手研究を除くと109件)
→本事業の成果を踏まえ、治験の段階に達した研究プロジェクトは計11件(約10分の1の高い確率)

**数値
目標**

採択課題(若手研究者支援分野を含む。)1件あたりの査読付論文の発表数を、中期目標期間終了時まで、中期計画当初年度と比べ費用対効果を考慮しつつ10%程度以上増加させること。

平成26年度の発表論文総数は142件で、採択課題1件あたりは6.76件(第2期中期計画当初年度:4.07件)であったことから、10%以上増加させるという目標を達成しました。

- 例) ○ Crystal structure of a Claudin provides insight into the architecture of tight junctions. [Science344(6181):304-7(2014)]
(PJID:10-05 出澤真理教授・東北大学)
- Methionine metabolism regulates maintenance and differentiation of human pluripotent stem cells.
[Cell Metab19(5):780-94(2014)] (PJID:10-21 梅澤明弘部長・国立成育医療研究センター)

**数値
目標**

採択課題(若手研究者支援分野を含む。)について、製薬企業等への知的所有権の実施許諾を行う等実用化が見込まれる研究プロジェクトの割合を4割以上確保すること。

平成26年度終了課題21件について、実用化が見込まれる研究プロジェクトは9件で4割であったことから、4割以上確保するという目標を達成しました。

さらに、平成17年4月の基盤研設立以降、本事業では合計134件の研究プロジェクトを支援しています(若手研究を除くと109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11件であり、全プロジェクトの約10分の1という高い確率です。

医薬品候補化合物が治験段階まで進む確率は約1万分の1
(日本製薬工業協会データ2008~2012年)

評価の 視点

プログラムディレクター、プログラムオフィサー制度を活用して、外部評価委員を適切に選んでいるか。また、外部評価委員会による評価結果を踏まえ、研究開発の進捗管理、指導・助言、そして評価結果の次年度配分額への反映等が適切に行われているか。

医薬品開発に関して専門知識を持ち医学や薬学、工学など様々な分野の研究経験を有する専門家であるプログラムディレクター（PD）、プログラムオフィサー（PO）などの体制を強化し、PD1名及びPO8名を配置しました。PD及びPOの活用により、外部評価委員を適切に選定するとともに、外部評価委員会による評価結果を踏まえ、委託先研究機関に対して実地調査を含めた進捗管理、助言・指導を行いました。

評価の 視点

外部評価者の活用等により、実効性のある評価が実施されているか。

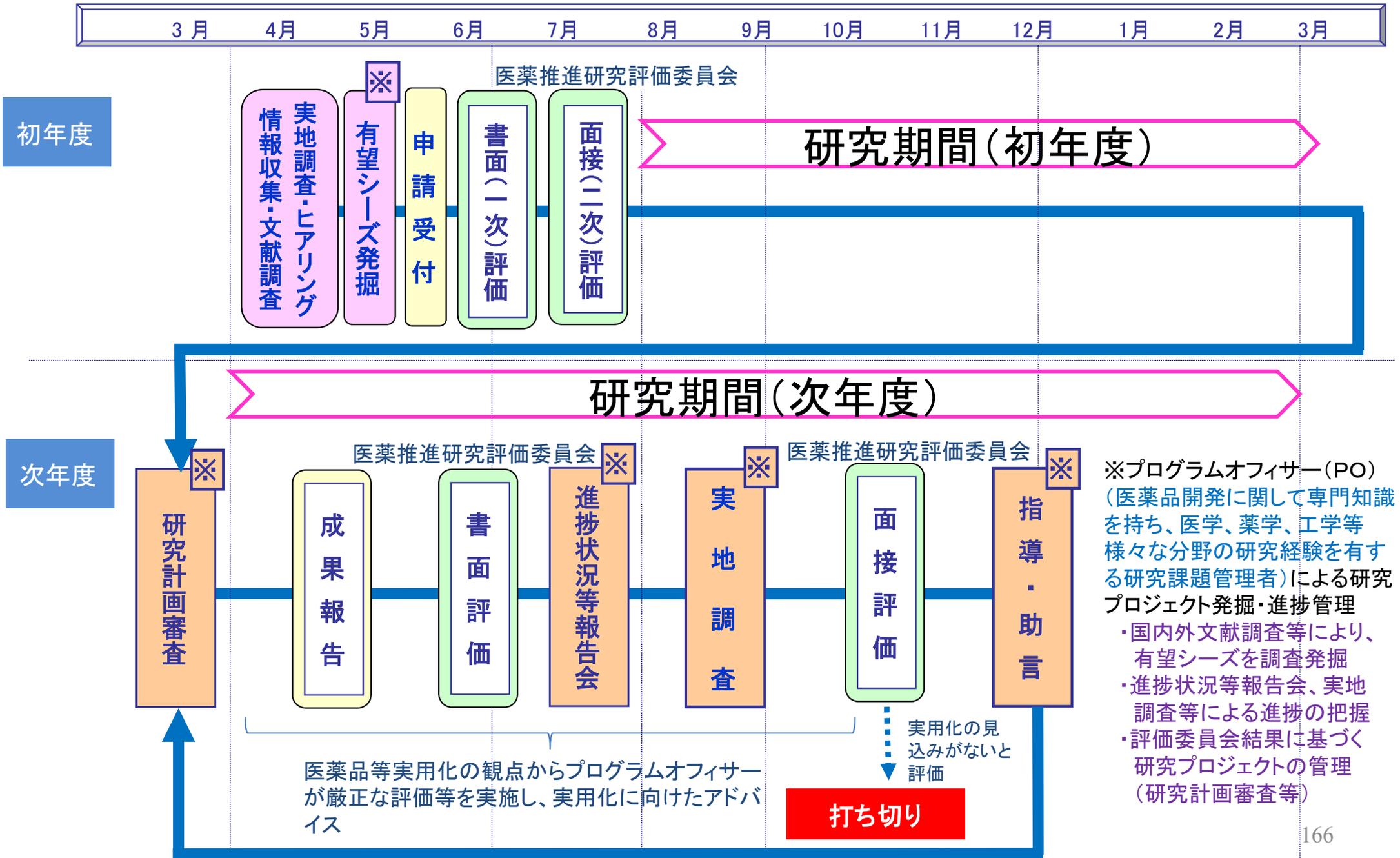
外部有識者で構成される外部評価委員会の専門委員（97名）の幅広い専門領域（がん、中枢神経、骨代謝、再生医療、循環器、医薬品・医療機器開発、知財等）を活用した多面的・多角的な一次評価（書面）と、委員会による書面評価結果を踏まえた二次評価の二段階評価を実施しました。

評価の 視点

プロジェクトの採択関連業務については、事前評価から終了時評価に至るまで、一貫した考え方に基づいて評価するための適切な定量的指標が導入され、研究開発資金の配分への反映などに機能しているか。

研究評価の実施要領を定め、研究計画の妥当性及び達成度、研究継続能力、実用化可能性等の「保健医療への貢献度」の項目について、一貫した考え方に基づく評価を行い、ウェイトに応じた点数配分に基づく定量的評価を実施しました。

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業の進捗管理



**評価の
視点**

研究プロジェクトのテーマは、将来的に実用化という形で社会に還元できる可能性が高く、社会的ニーズを反映したものとなっているか。このために、アンケート調査を実施するとともに案件採択に反映しているか。

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

**評価の
視点**

- ・国家政策上、重要性が高いものとして政策当局が推進する研究を行う場合は、厚生労働省の意向に沿ったテーマの選定、採択が行われているか。
- ・研究内容を重視した案件の採択が適正に行われているか。
- ・不必要な重複や特定の研究者等への集中は排除されているか。

平成26年度は、研究費を配分する研究プロジェクトがありませんでした。

平成26年度継続研究プロジェクト一覧

| 分野 | | 採択数 |
|----------------------|---------------------------------------|------|
| 平成22年度採択 研究プロジェクト | (1)画期的医薬品・医療機器開発分野 | 7 課題 |
| | (2)創薬等技術促進分野 | 9 課題 |
| 平成24年度採択 研究プロジェクト | 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 |

計21課題

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

大阪大学 金田安史教授
(プロジェクトID番号:10-03)

メラノーマ患者を対象とした
臨床研究は終了。前立腺癌
患者に対する臨床試験は
低用量が終了し、高用量を
施行予定

(現在)

ステージ⑥ (参考1)

医師主導治験を
経て癌治療薬の
薬事申請へ

(今後)

遺伝子導入による視覚再建研究

岩手大学 富田浩史教授
(プロジェクトID番号:10-06)

ラットで有効性と安全性を
確認。PMDA相談し、カニク
イザル失明モデルでの有効
性評価方法を確立中

(現在)

ステージ⑤ (参考2)

動物での安全性試験
終了後、臨床研究へ

(今後)

TNIKキナーゼを標的にした
新規大腸癌治療薬の開発

国立がん研究センター 山田哲司分野長
(プロジェクトID番号:10-07)

TNIKの生理機能の解明及び結
晶構造解析を実施し、TNIK阻害
化合物の最適化及び非臨床試験
実施中

(現在)

ステージ④⑤ (参考3)

候補化合物を選定し、非臨床
試験実施後、臨床研究へ

(今後)

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

大阪大学 山本剛史教授
(プロジェクトID番号:09-13)

新規架橋型人工核酸を開発。アン
チセンス候補分子を選択し最適
化を図る。現在、新規徐放化技術
を開発中

(現在)

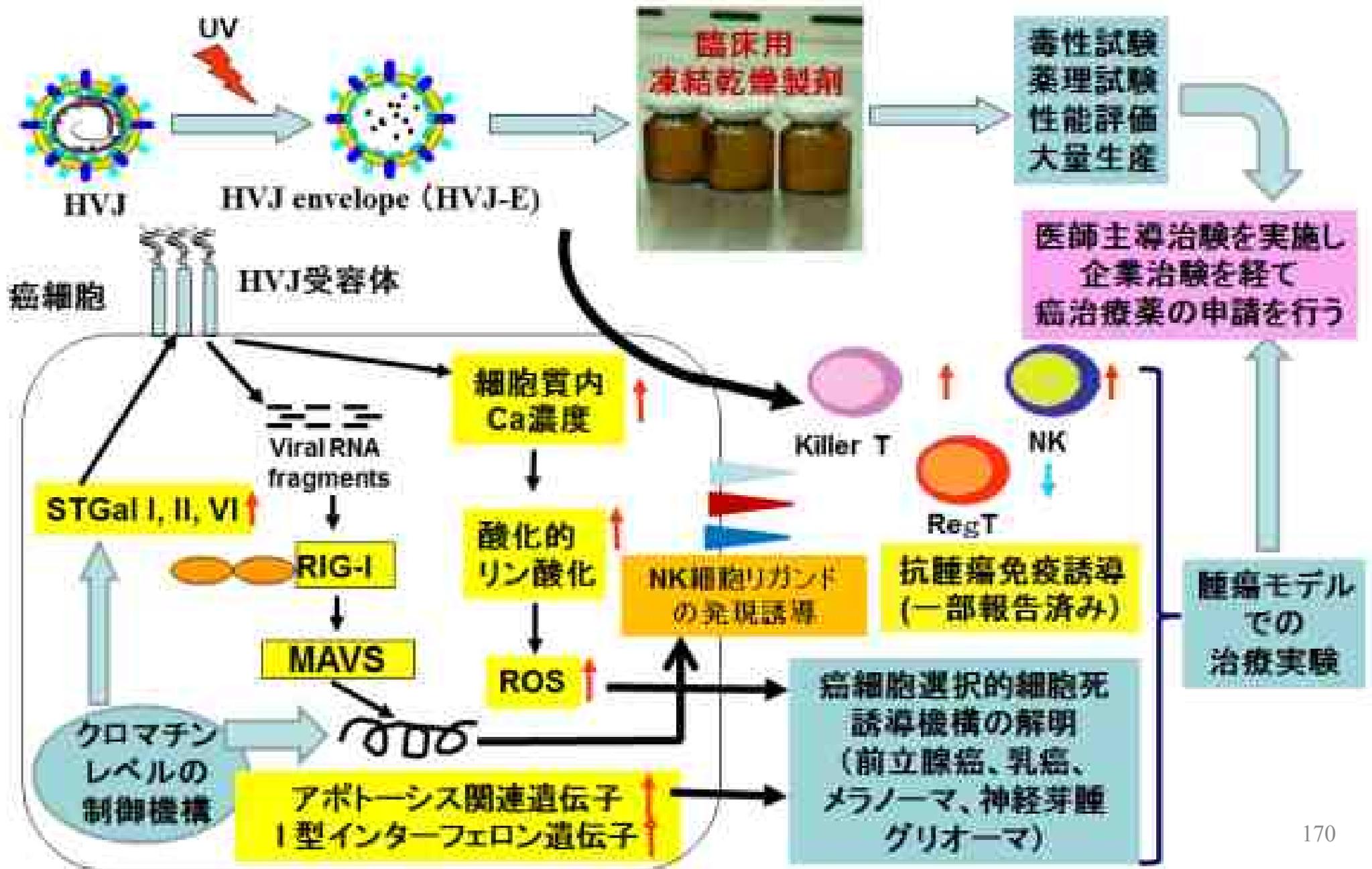
ステージ④ (参考4)

原因遺伝子に対する高機能性
アンチセンス分子を徐放化す
るシステムを完成し、臨床試験
準備を整える

(今後)

(ID:10-03) 研究代表者:金田安史教授 (大阪大学)

「ヒト癌細胞におけるHVJ-E作用機構の解明とがん治療臨床研究の実現」



「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
眼点に存在する光感受タンパク質

5-10 μm

チャンネルロドプシン-2 (ChR2)
光感受体 + 陽イオン選択的チャネル

遺伝子導入

網膜色素変性症
神経節細胞は生存
光感受細胞変性による失明

変性

光感受性賦与 既存する神経細胞に光感受体を導入し、視覚を再生

ChR2の問題点
緑藻由来遺伝子(安全)の波長感受性(青色の光)

Tomita H et al, 2007, 2009, 2010

臨床応用に向けて

抗体値の上昇無し
ラット2年間の観察期間
副作用なし
Sugano E, et al, 2019

炎症反応無し

安全性評価

動物体内投与で高い導入効率

患者選定基準の作成

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

改良株ChR2のスクリーニング

より高度な視覚を得るために

パッチクランプ法による評価

in vivo 視覚測定評価

行動観察

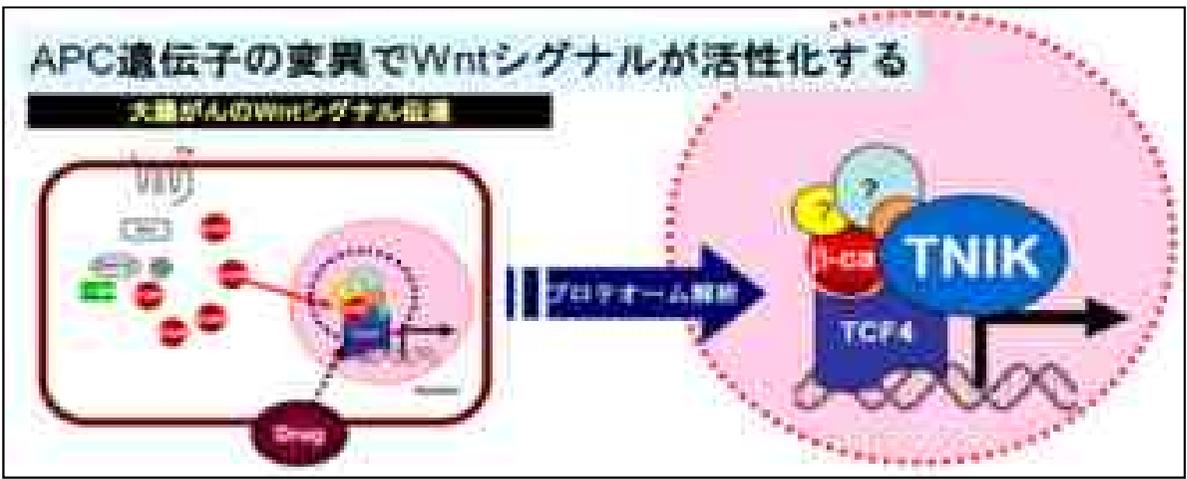
- 光覚無し
 - 白内障、白内障、加齢黄斑変性 対象外
 - その他全身疾患無し
 - (神経線維層の厚さ:正常範囲)
- 患者数
- 5名
- 検査項目
- Electretinogram (ERG)
 - Visually Evoked Potential (VEP)
 - Low Vision Evaluator (LoVE)
 - 眼底検査
 - 光干渉断層計(OCT)
 - 視力検査
 - 抗体価測定

・マスターセルバンク作製
・ウイルス力価測定用con-GMPベクター生産

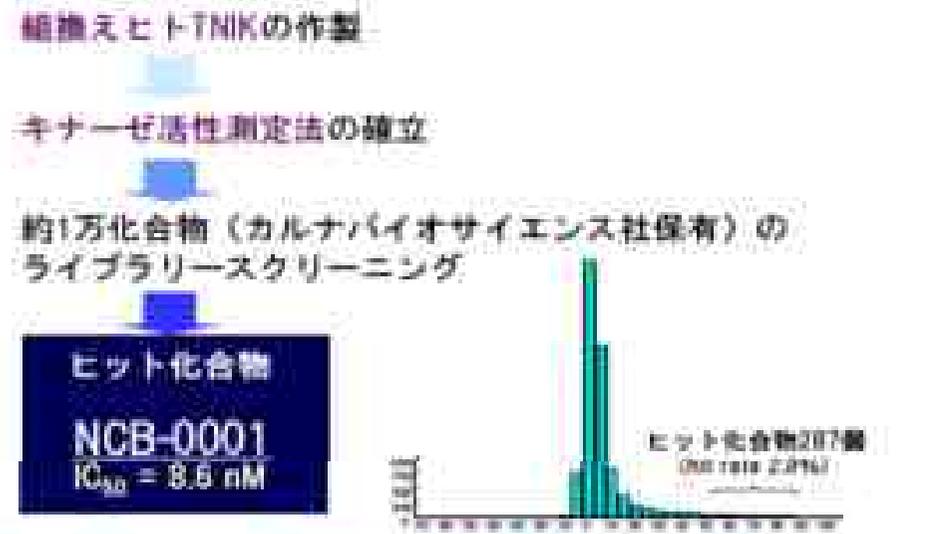
海外臨床試験申請

国内臨床研究へ

(ID:10-07) 研究代表者:山田哲司分野長 (国立がん研究センター 研究所)
「TNIKキナーゼを標的にした新規大腸癌治療薬の開発」

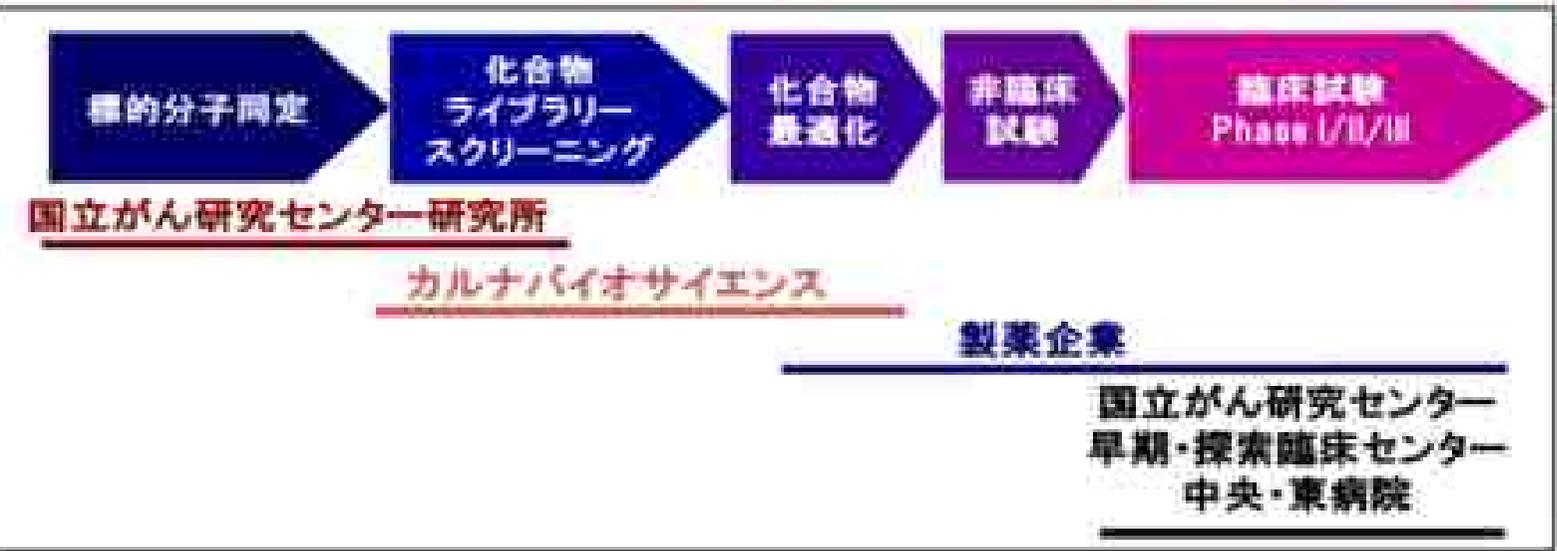


TNIKを阻害する化合物のスクリーニング



5年以内に目指すこと

○革新的な治療法の実現や、日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けて10種類程度の治験への導出を図る。



(ID:09-13) 研究代表者:山本剛史教授 (大阪大学)

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

FHモデル動物を用いた治療実験(斯波G)

- ・治療効果の検証
- ・作用機序の確認
- ・安全性評価



インジェクティブゲルによる徐放化(山岡G)

- ・素材開発
- ・徐放ハターの制御
- ・効果の検証



高機能性アンチセンス分子の開発(小比賀G、今西G)

- ・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(鳥越G)

- ・配列設計
- ・in vitro機能評価

親水性部 親水性部 親水性部

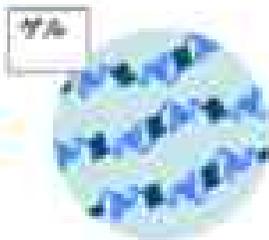


ゾル

昇温

ゲル

降温



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

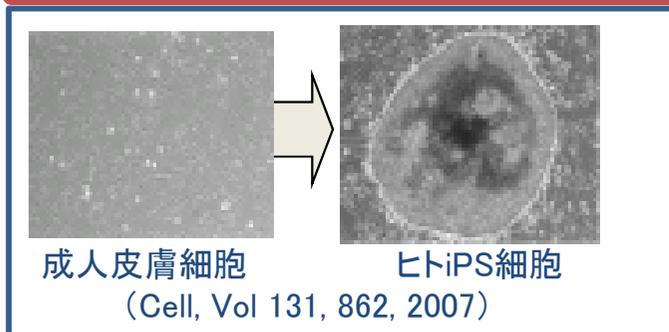
現在までの主な成果① (参考)

○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



○次世代型呼吸循環補助装置の開発に成功

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



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

○自己免疫疾患に対する治療法の研究開発

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

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

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



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



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

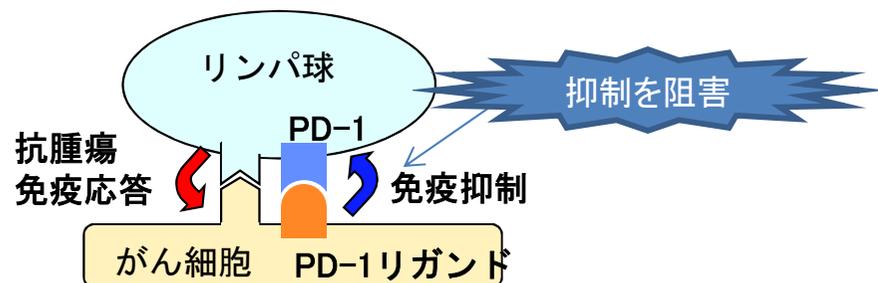
セマフォリン測定システム

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



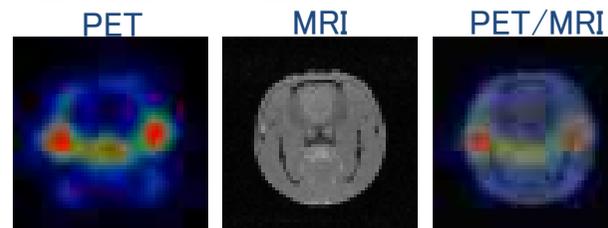
白血病細胞の減少と
正常骨髄の回復

○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

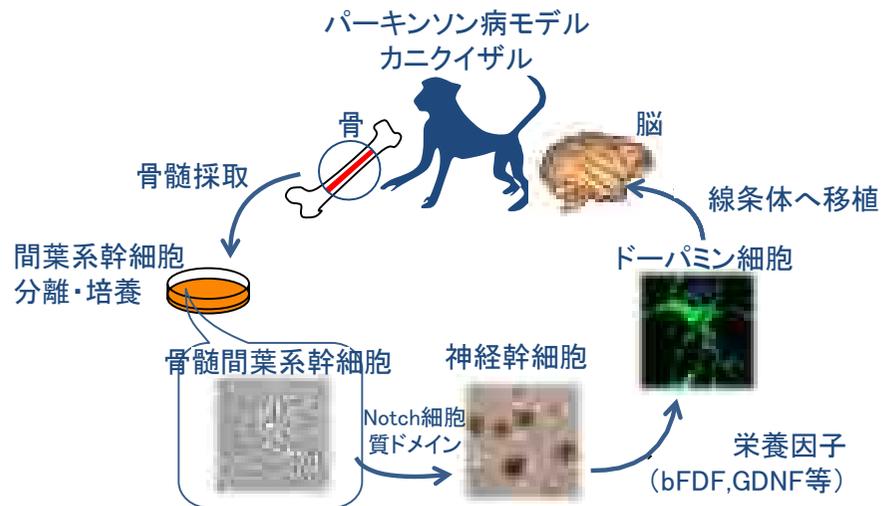
パーキンソン病などの神経変性疾患では、神経細胞がゆっくりと死に至ることで運動機能や認知機能の低下をきたします。こうした神経細胞死の原因は未だ十分な解明が進んでおらずその予防も困難で、脱落した神経細胞を補充し組織を再生させる根本的な治療法の確立が期待されています。

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)



現在までの主な成果④ (参考)

○「多層的疾患オミックス解析統合データベース」の構築と一部データの公開

「多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究」では、① 創薬標的や診断マーカーとなる新規性の高い分子を探索すること、② データベースを構築して公開し、広く他の研究者の創薬研究に役立てること、の2つを目標に掲げて、腎がん・肺がん・乳がん・胃がん・拡張型心筋症・大動脈瘤・肥満症・非アルコール性脂肪性肝炎・アルツハイマー病・脊柱管狭窄症・てんかん・アレルギー疾患・小児白血病の13の疾患について、多層のオミックス解析を実施して研究を進めてきました。

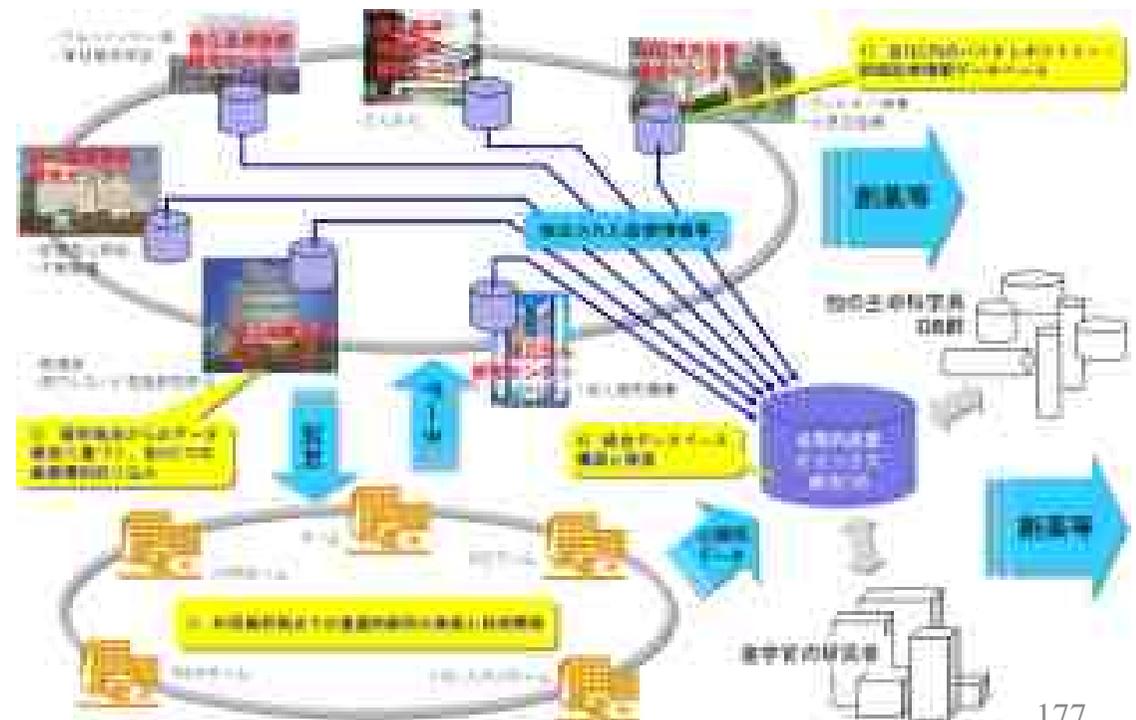
本研究プロジェクトの優位性は、それぞれの国立高度専門医療研究センターの強みを生かした対象疾患の選択と、正確に診断された適切な症例と豊富な臨床情報に基づく質の高い臨床検体を、プロジェクト内で定めた標準作業手順(SOP: Standard Operating Procedure)に従って多層のオミックス解析(ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム及びメタボローム解析)に供したところにあります。

各疾患の解析責任研究者らは、得られた解析データと豊富な臨床情報を活用して、病態解明や創薬標的等の有用分子の探索研究を推進しています。

また、本研究プロジェクトで得られたデータより多層的解析統合データベースを構築し、プロジェクトの終了にあわせて、解析データの一部を公開しました。



「多層的疾患オミックス解析研究成果報告会」(H27.3.17)の様子



平成22年度採択「多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究」

総括研究代表者

- PJID:10-41 吉田輝彦分野長・国立がん研究センター
- PJID:10-42 金井弥栄分野長・国立がん研究センター
- PJID:10-43 松本健治部長・国立成育医療研究センター
- PJID:10-44 南野直人部長・国立循環器病研究センター
- PJID:10-55 斎藤嘉朗部長・国立医薬品食品衛生研究所

**評価の
視点**

ホームページなどを通じ、研究プロジェクトの概要・評価結果等を適切に公表しているか。
。研究者へ評価内容等を通知しているか。

ホームページ上で、評価委員会の議事要旨及び各研究プロジェクトの概要・評価結果等を公表し、研究成果の発信に努めるとともに、研究者自身にも評価内容等を適切に通知しています。

**評価の
視点**

発表会の開催やパンフレットの作成等により、研究成果の発信に努めているか。



平成26年12月、橋渡しセミナー(産学交流セミナー)を開催し、製薬企業と研究者の共同研究の促進を支援しました。

平成27年1月、彩都産学官連携シンポジウムを開催し、本事業の研究プロジェクトについての研究成果の発信を行いました。

平成24年度採択の研究プロジェクトの研究成果について、採択課題レポート(Project Report 2014)の日本語版及び英語版を作成し、大学・研究機関、製薬企業などに送付するとともに、その内容をホームページ上で公開しています。

創薬支援戦略室と連携し、研究成果の情報を共有するとともに、一部の研究については連携した指導・助言を行いました。

**評価の
視点**

バイ・ドール方式による契約が締結され、成果の活用が促進されているか。

バイ・ドール方式を適用して、82機関(21課題)について研究契約を締結しています。

さらに、直接経費総額の30%未満の項目間流用を可能とし研究費の効率的な運用を行うとともに、研究委託先の規定に基づき備品の定義を緩和するなど、利用しやすい研究資金の提供に努めました。

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

○「多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究」において構築した「多層的疾患オミックス解析統合データベース」から、一部データの公開を開始
プロジェクトID:10-41~45 (2015/3/31)

○「腎細胞がんの予後診断法を開発」
総括研究代表者:金井弥栄(国立がん研究センター研究所分子病理分野・分野長) (2015/3/18)

○「可視光に応答する光受容タンパク質の開発に成功」
総括研究代表者:富田浩史(岩手大学・工学部応用化学生命工学科・教授) (2014/5/14)

○「網羅的なゲノム解析から新たながんの原因遺伝子が明らかに」
総括研究代表者:柴田龍弘(国立がん研究センター研究所・がんゲノミクス研究分野・分野長) (2013/8/15)

○「多剤排出タンパク質の阻害剤結合構造決定に初めて成功—大きな社会問題となっている多剤耐性菌感染症克服に手がかり—」の掲載について
総括研究代表者:山口明人(大阪大学・産業科学研究所・特任教授) (2013/7/11)



治験の段階まで進んだ研究プロジェクトについて

先駆的医薬品・医療機器
研究発掘支援事業

質の高い研究プロジェクトの採択

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、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**11**件
→約**10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1万分の1（引用：日本製薬工業協会「てきすとぶっく製薬産業2014-2015」）

治験の段階まで進んだ研究プロジェクト

- ◆「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
- ◆「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 本庶佑客員教授・京都大学
- ◆「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・がん研究会癌化学療法センター
- ◆「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
- ◆「酸化ストレス性神経細胞死を標的としたALS治療薬の開発と薬効の分子機序解明」
07-12 池田穰衛特任教授・北里大学
- ◆「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 岸本忠三特任教授・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
- ◆「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」
10-03 金田安史教授・大阪大学
- ◆「多層的疾患オミックス解析における、トランスクリプトーム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」
10-43 松本健治部長・国立成育医療研究センター

研究プロジェクトに対する支援活動

セミナー、発表会の開催

- 橋渡しセミナー(産学交流セミナー)
(平成26年12月1日 東京)

本事業の研究プロジェクトについて、実用化に向けた製薬企業等の研究協力を、促進・支援することを目的として、セミナー及び交流会を開催しました。

本セミナーでは、研究プロジェクト(4課題)の研究成果が発表され、製薬企業関係者約40名が参加しました。



セミナーの様子

- 平成26年度先駆的医薬品・医療機器研究
発掘支援業成果発表会

(平成27年1月21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3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24年度採択課題レポート」(平成26年11月)



平成24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。また英語版についても作成しました。

**評価の
視点**

研究開発課題の内容に応じて、研究費の繰越が認められているか。

繰越の条件等を研究委託先に通知し、各研究機関からの疑義照会や相談等にメール・電話で迅速に対応しました。

**評価の
視点**

研究機関からの研究費の適正使用に関する照会に迅速かつ適切に対応しているか。
また、実地調査を行って適正使用を確認・指導しているか。

研究機関からの研究費の適正使用に関する照会について、電話やメール等で迅速・適切に対応しました。

平成26年度は49の委託研究機関に対して会計実施調査を行い、研究費の適正使用等を確認しました。
また、現場での要望等を聴取し、次年度以降さらに利用しやすい研究費にするための参考としました。

**評価の
視点**

研究所自らが実施する研究の成果も含め、サイエンスの最新の知見を常に収集し、研究評価や進捗管理に活用する体制をとっているか。

プログラムオフィサーを活用し、本研究所のセミナー、他機関における講演会・学会等への出席により、サイエンスの最新の知見を常に収集し、研究評価や進捗管理等に適切に活用する体制をとっています。

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25年度実施数

- (1) 45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2報)(平成25年4月26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26年度については、契約機関総数の60%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。

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 → 直接経費総額の50%の範囲内に拡大(他の競争的資金との費用間流用ルールの一統化)

(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

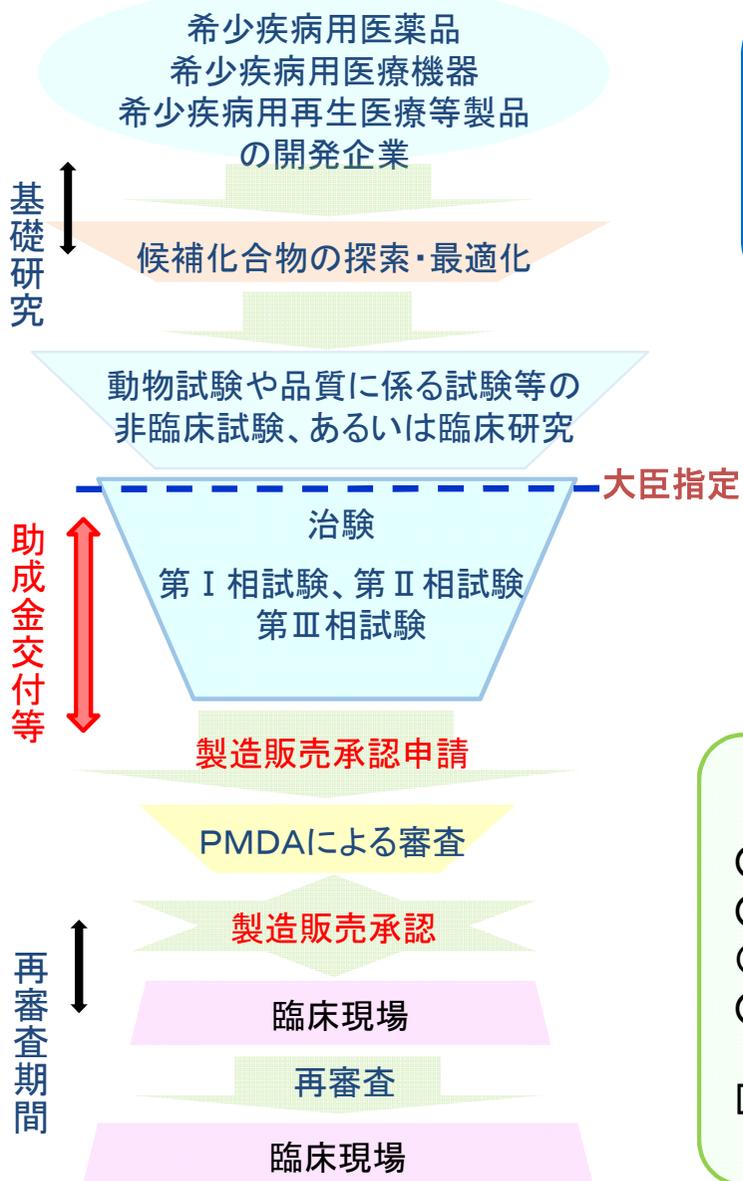
委託研究費の取扱い規定の改定を行い、合算基準の緩和など経費の支出基準について、明確化を図った。

平成23年度 → 各項目に別段の定めがある場合を除き、原則、使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

希少疾病用医薬品等開発振興事業

難治性の希少疾病の治療を目的とする医薬品、医療機器及び再生医療等製品は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少なく利潤が上がりにくいいため、製薬企業が開発に取り組みにくく、開発がなかなか進みません。このため、平成5年に希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の研究開発促進制度が創設され、国の支援を受け、研究開発が進められています。



事業の特徴

厚生労働大臣から希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器、希少疾病用再生医療等製品の指定を受けた品目の開発を支援して、安全で有効な医薬品等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。

医薬基盤・健康・栄養・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、希少疾病用再生医療等製品
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

事業内容

- スタッフの専門知識による助成事業推進
- PMDA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・相談
- 税額控除に係る希少疾病用医薬品等の試験研究費の認定(助成金交付期間)
- 説明会の開催
- ホームページで情報提供

□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

ウルトラオーファン品目の開発支援強化

背景

厚生労働審議会のとりまとめ、及び開発企業、患者団体の要望に基づき、希少疾病用医薬品等の中で特に患者数が少なく、極めて開発が難しい品目については、開発支援を強化する必要がある、強化費用を確保

。

特徴

平成24年度以降のスキーム

国内患者数1000人未満の品目を対象

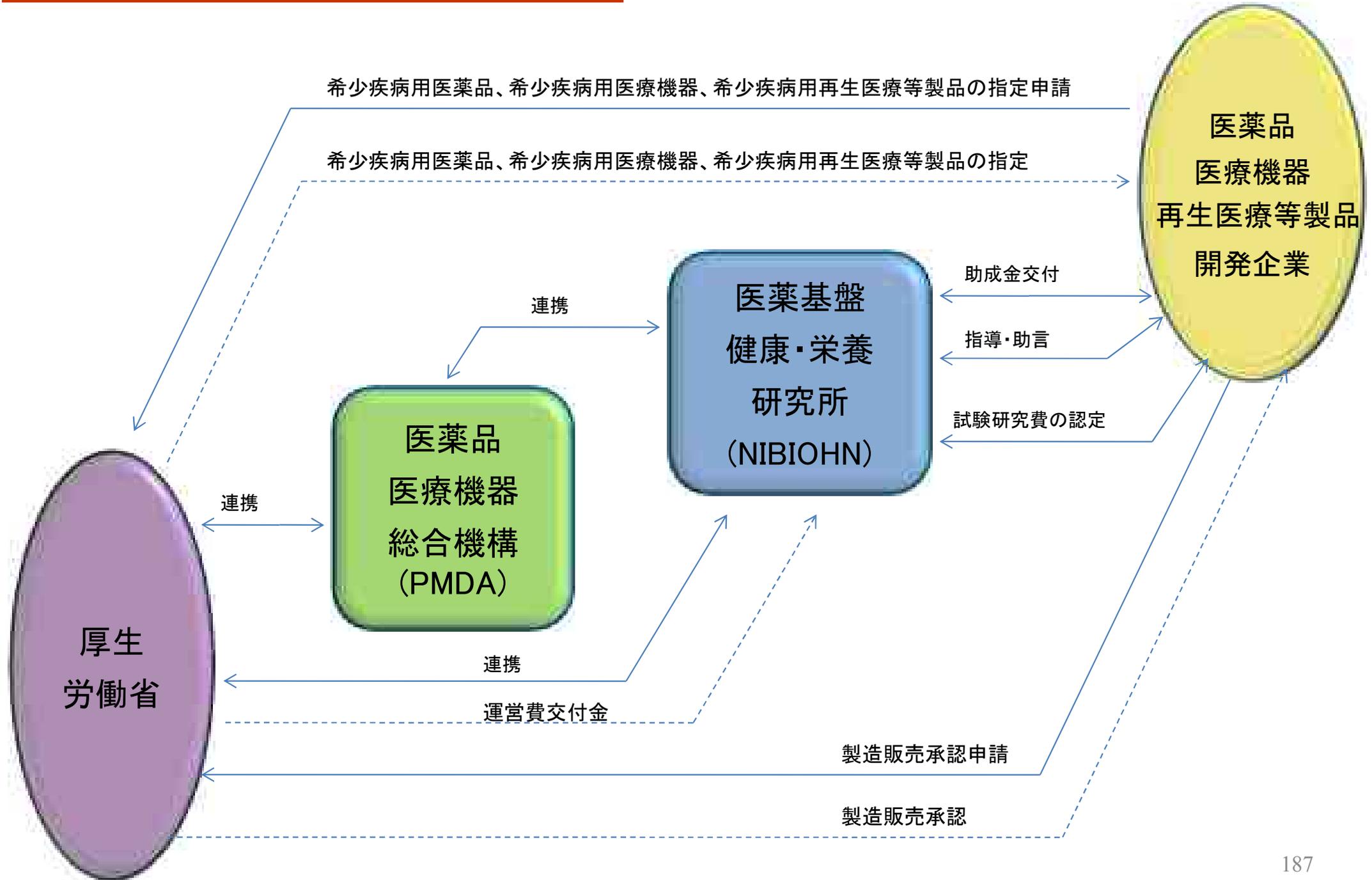
原則、助成率50%で支援（助成金交付限度）を目標

参考：通常のオーファン指定品目(国内患者数5万人未満)の助成率 30%～35%程度)

ウルトラオーファンの例

表皮水疱症患者における難治性のびらん・潰瘍に対するヒト自家移植組織（患者数：640人）

小児の重症心不全患者に対する心臓移植までの循環改善又は心機能の回復を目的とする補助人工心臓（患者数：10人）



助成金交付等のスケジュール

| 年度当初申請品目 | |
|---------------------|------------|
| 助成金交付申請 | 5月7日～5月29日 |
| ヒアリング | 6月中 |
| 交付決定通知 | 7月中旬 |
| 概算払い(1回目) | 8月中旬 |
| 進捗状況実地調査 | 9月～10月 |
| 試験計画変更届提出 | 11月～12月上旬 |
| 経理実地調査 | 12月～1月中旬 |
| 変更承認通知 (助成金額の変更) | 2月中旬 |
| 概算払い(2回目) | 3月中旬 |
| 実績報告書提出 | 4月初旬 |
| 助成金確定(返還)通知 | 4月中旬 |

| 年度途中申請品目 | |
|-------------|------------|
| 指定申請～大臣指定 | ～12月下旬 |
| 助成金交付申請 | 11月4日～1月6日 |
| ヒアリング | 申請受理後、随時実施 |
| 進捗・経理実地調査 | 12月～1月中旬 |
| 交付決定通知 | 2月中旬 |
| 概算払い | 3月中旬 |
| 実績報告書提出 | 4月初旬 |
| 助成金確定(返還)通知 | 4月中旬 |

数値
目標

関係企業に「助成金交付申請の手引き」を配布し、年1回説明会を開催していること。

アンケート、日常業務における照会、寄せられた意見等に基づき改訂した「助成金交付申請の手引き」を年度当初にホームページで公開し、開発支援制度に関する説明会を計3回開催した。

なお、説明会後には、配付資料をホームページに公開し、要望に基づきDVDを配布した。

平成26年度助成金交付申請に関する説明会

目的: 募集要項、交付スケジュール、注意事項等に関する説明

開催日時: 平成26年4月 大阪

参加者: 25名(14社)

希少疾病用医薬品等の開発振興制度に関する全般的な説明会

目的: 開発振興制度の周知、制度利用の促進

開催日時: 平成26年10月 東京、大阪

参加者: 東京127名(77社)、大阪44名(37社)

厚生医薬食品局審査管理課及び医薬品医療機器総合機構と協力して実施



平成26年度助成金交付品目 赤文字は承認取得品目 青文字は審査中

| 指定番号 | 企業名 / 医薬品名称 | 対象疾患 | |
|-------------|-----------------------------------|---|------------------------------|
| (6薬A) 第57号 | 乾燥ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン | 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 | 日本製薬(株) |
| (20薬) 第212号 | フォロデシン塩酸塩 | 再発・難治性の末梢性T細胞リンパ腫 | ムンディファーマ(株) |
| (23薬) 第245号 | トラベクテジン | 染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍 | 大鵬薬品工業(株) |
| (23薬) 第250号 | オファツムマブ(遺伝子組換え) | 未治療の慢性リンパ性白血病 | GSK(株) |
| (24薬) 第272号 | エプロジセートニナトリウム | AA アミロイドーシス | A.T.ディベロップメント スイス社 (株)IDA |
| (24薬) 第279号 | レンバチニブメシル酸塩 | 甲状腺癌 | エーザイ(株) |
| (24薬) 第297号 | 沈降細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプワクチン) | 新型インフルエンザの予防 | 北里第一三共ワクチン(株) |
| (25薬) 第299号 | Bexarotene | 皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL) | (株)ミノファージェン製薬 |
| (25薬) 第301号 | アミノレブリン酸塩酸塩 | 筋層非湿潤性膀胱癌の腫瘍摘出術中 における腫瘍組織の視覚化 | SBIファーマ(株) |
| (25薬) 第303号 | ozanezumab | 筋萎縮性側索硬化症(ALS) | GSK(株) |
| (25薬) 第305号 | 乾燥スルホ化人免疫グロブリン | 視神経炎 (ステロイド剤が効果不十分な場合) | 帝人ファーマ(株) |
| (25薬) 第307号 | アンブリセンタン | 慢性血栓塞栓性肺動脈性肺高血圧症 | GSK(株) |
| (25薬) 第308号 | ONO-4538 | 悪性黒色腫 3mg/kg、2週間間隔投与の用法・用量 | 小野薬品工業(株) |
| (25薬) 第313号 | Mepolizumab | チャージ・ストラウス症候群 | GSK(株) |
| (25薬) 第327号 | モダフィニル | 特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気 | アルフレッサ ファーマ(株) |
| (26薬) 第328号 | 乾燥スルホ化人免疫グロブリン | 顕微鏡的多発血管炎における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) | 帝人ファーマ(株) |
| (26薬) 第329号 | Pralatrexate | 再発・難治性の末梢性T細胞リンパ腫 | ムンディファーマ(株) |
| (26薬) 第357号 | carglumic acid | 血中アンモニア濃度の上昇抑制 N-アセルチルグルタミン酸合成酵素欠損症、イソ吉草酸血症、 メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症 | (株)ポーラファルマ |
| (23機) 第22号 | ヒト自家移植組織 | 表皮水疱症 | (株)JTC |
| (23機) 第23号 | 体外設置式補助人工心臓ポンプ | 心臓移植適応の小児患者の移植までの 循環改善 | (株)カルディオ |
| (26再) 第1号 | ヒト(自己)表皮由来細胞シート | 先天性巨大色素性母斑患者 | (株)JTC |

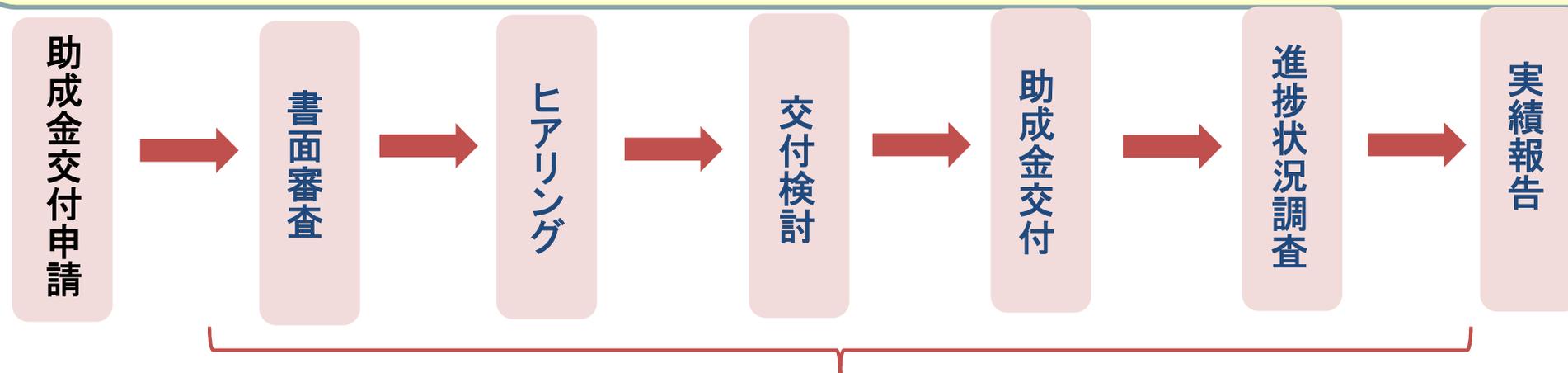
評価の 視点

プログラムオフィサー等の活用により、研究開発の進捗状況等を把握し、助成金交付を適切に行うとともに、開発企業に対し適切な助言が行われているか。

プログラムオフィサー(PO)の役割

医薬品や医療機器の開発に必要な専門知識を持つ8人のPOが働いています。すべて公的研究機関や製薬企業での基礎医学研究や研究開発の経験者です(医学、薬学あるいは工学博士等)。

セミナーや学会に出席して常に研究開発の動向を把握し、広い人的ネットワークを持っています。



平成26年度助成金交付申請のあった21品目について、ヒアリング及び実地調査等にプログラムオフィサー(PO)が参加し、研究開発の進捗状況等を把握し、製造販売承認を見据えた開発計画の検証を行った上で、助成金交付を適切に行うとともに、開発企業に対し適切な助言を行った。

これらの取り組みにより、21品目のうち、4品目が製造販売承認申請に至り、平成27年3月31日までに1品目が承認取得となった。

評価の
視点

試験研究の進捗状況報告を適時求めるなどにより、助成金の適正かつ効率的な交付が行われているか。

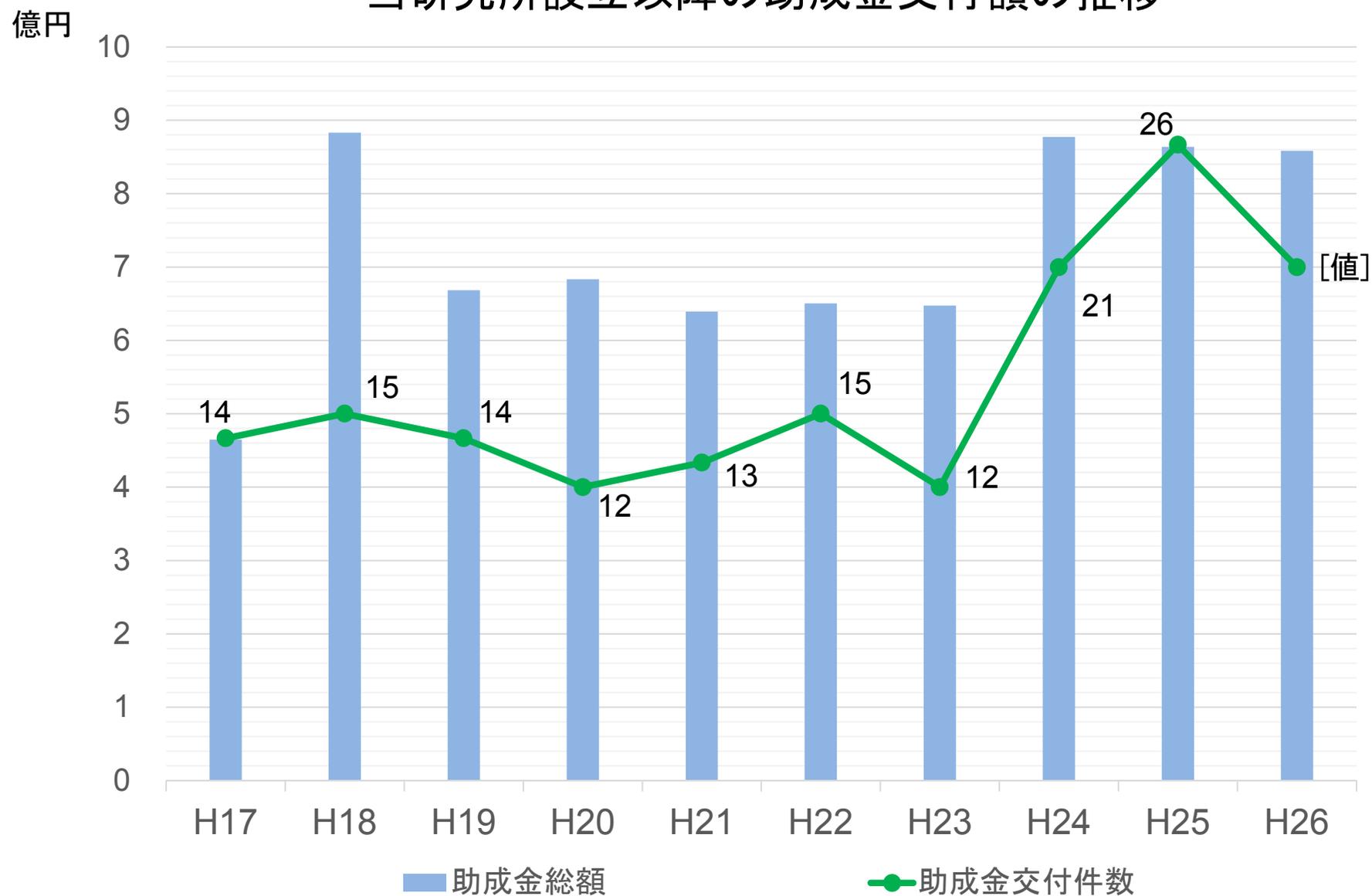
助成金交付品目21品目に対し、ヒアリング及び実地調査において進捗状況の報告を求め、またPMDAの対面助言に同席する等、随時進捗状況を適切に把握し、合計8.6億円の助成金を適正かつ効率的に交付した。(平均助成率35.9%)

また、患者数が1,000人を下回る等極めて開発が難しい品目(ウルトラオーファン)に対する助成の強化費用2億円を平成25年度に続き、平成26年度においても確保し、ウルトラオーファンに該当する7品目に重点的に交付し、原則交付決定時の助成率を上限の50%とした。

※助成率 = (助成金) ÷ (助成対象経費) × 100 但し、上限50%まで

助成金交付状況

当研究所設立以降の助成金交付額の推移



評価の
視点

開発企業からの試験研究等に係る相談に対し、指導・助言が随時行われているか。

開発に係る指導・助言について

平成26年度に助成金を交付した21品目について、PO制度を活用し、開発計画の妥当性の検証や進捗状況等を把握する等、適切な指導・助言を行い、4品目が承認申請に至った。

また、助成金交付申請を検討中の開企業及び開発企業の委託を受ける臨床開発業務受託機関からの開発計画及び指定制度に関する相談等に対し、助成金交付申請前相談等(10社11品目)の結果、平成26年度当初には3品目が助成金交付申請に至り、4品目が年度途中で助成金交付申請に至る等、制度利用促進に結びつけている。

評価の
視点

助成金交付期間における試験研究に要した費用の額の認定が随時行われているか。

税額控除に係る試験研究費の認定について

開発企業の事業年度(決算月)に応じて、認定申請のあった2社6品目の税額控除に係る試験研究費の認定を実施した。

**評価の
視点**

説明会の開催等により、助成金交付手続きの簡略化、交付条件の明確化が図られているか。

**評価の
視点**

助成金交付事業に対する意見・要望等を把握、検討し業務に反映されているか。

開発企業担当者から寄せられる意見や陥りやすい誤解等を考慮して、「助成金交付申請の手引き」の改訂を行い、ホームページ上で公開し、交付手続きの明確化を図った。

その上で、説明会では「助成金交付申請の手引き」やパンフレットを開発企業に事前に配付し、平成26年度の開発企業の事業がスムーズに行えるよう、助成金交付申請に関する注意事項等について事例を踏まえて説明した。

希少疾病用医薬品等の助成金交付申請に関する説明会及び希少疾病用医薬品等の開発支援の全般的な説明会において、開催方法及び制度の疑問点等に関するアンケートを実施し、不明な点がある場合には個別に対応を行った(説明会計3回)。

また、アンケート、ヒアリング、実地調査等において開発企業担当者が陥りやすい誤解等を把握し、「助成金交付申請の手引き」を改訂した。さらに、問い合わせが多い事項は、パンフレットにおいて「よくある質問」として反映した。

ホームページ等による公開により、助成金交付事業の透明性が確保されているか。

具体的な助成品目、製造販売承認取得状況等を公表する「希少疾病用医薬品指定品目一覧表」及び「希少疾病用医療機器指定品目一覧表」、「助成金交付申請の手引き」、「認定申請の手引き等」について、引き続きホームページ上で公開・更新し、事業の透明化を図った。

また、開発企業が助成金交付事業を効率的に利用可能なように、希少疾病用開発支援制度を纏めた希少疾病用ガイドについてもホームページに掲載した。

さらに、外国企業、研究機関等からの研究所のホームページの公開情報に関する問い合わせにも対応し、積極的に情報提供を行った、事業の透明化を図った。

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器等

● 最新のお知らせはこちら
● 最新のお知らせはこちら

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器等の開発ガイド

- 希少疾病用医薬品品目一覧表 [PDF]
- 更新版の付録A [PDF]
- 更新版の付録B [PDF]
- 更新版の付録C [PDF]
- 更新版の付録D [PDF]
- 更新版の付録E [PDF]
- 更新版の付録F [PDF]
- 更新版の付録G [PDF]
- 更新版の付録H [PDF]
- 更新版の付録I [PDF]
- 更新版の付録J [PDF]
- 更新版の付録K [PDF]
- 更新版の付録L [PDF]
- 更新版の付録M [PDF]
- 更新版の付録N [PDF]
- 更新版の付録O [PDF]
- 更新版の付録P [PDF]
- 更新版の付録Q [PDF]
- 更新版の付録R [PDF]
- 更新版の付録S [PDF]
- 更新版の付録T [PDF]
- 更新版の付録U [PDF]
- 更新版の付録V [PDF]
- 更新版の付録W [PDF]
- 更新版の付録X [PDF]
- 更新版の付録Y [PDF]
- 更新版の付録Z [PDF]

希少疾病用医薬品品目一覧表、希少疾病用医療機器品目一覧表はPDF形式で公開しております。ご不明な点はEメール: info@rare-disease.jp までご連絡ください。



希少疾病用医薬品等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。

希少疾病用医薬品等の治験を円滑に進めるための研究会

(設置) 治験情報公開の問題点の整理、解決策の検討

(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

研究会報告

医薬基盤・健康・栄養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、希少疾病用医薬品等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に対象を広げていくことが考えられる。

また、希少疾病用医薬品等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等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。

希少疾病治験ウェブ

公開とその反響

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

希少疾病医薬品等の治験を円滑に進めるための研究会の報告を踏まえ、平成24年3月、希少疾病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等外部機関のウェブサイトとのリンク等、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26年3月末時点の当ウェブサイト訪問者数は約1500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、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養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の開発支援と製品化

平成5～26年度 支援状況

| | 希少疾病用医薬品 | 希少疾病用医療機器 | 希少疾病用再生医療等製品* |
|--------------------|----------|-----------|---------------|
| 指定品目数 | 359 | 27 | 2 |
| 助成金交付件数 | 171 | 14 | 1 |
| 助成金交付のうち承認取得に至った件数 | 112 | 8 | 0 |

| | 希少疾病用医薬品 | 希少疾病用医療機器 | 希少疾病用再生医療等製品* |
|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| 平成26年度 助成金交付品目数 | 18 (新規7品目) | 2 (新規0品目) | 1 (新規1品目) |

* 希少疾病用再生医療等製品は、医薬品医療機器法に基づき平成26年11月25日から運用開始

助成金交付品目の平成26年度における承認取得情報

| 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 |
|----------------|----------|-----------------------|---|---------------------|
| (11薬) 第126号 | 11、12、19 | アグリリンカプセル0.5mg | 本態性血小板血症 | シャイアー・ ジャパン(株) |
| (20薬) 第205号 | 24 | デルティバ錠50mg | <適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核 | 大塚製薬(株) |
| (22薬) 第232号 | 24、25、26 | ポテリジオ点滴静注20mg | CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫の化学療法 未治療例に対する適応拡大 | 協和発酵キリン(株) |
| (22薬) 第236号 | 22 | オールドレブ点滴静注用 150mg | <適応菌種> コリスチンに感性の大腸菌、シ トロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバク ター属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただ し、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る <適応症> 各種感染症 | グラクソ・ スミスクライン(株) |
| (23薬) 第256号 | 24、25 | ザノサ一点滴静注用1g | 膵・消化管神経内分泌腫瘍 | ノーベルファーマ(株) |
| (24薬) 第270号 | 24、25 | イムノマックス-γ注50 同注100 | 菌状息肉症、セザリ-症候群 | 塩野義製薬(株) |

平成26年度承認取得情報

| 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 |
|----------------|----------|--|---|-------------------|
| (24薬) 第271号 | 24、25 | ニシスタゴンカプセル 50mg 同カプセル150mg | 腎性シスチン症 | マイラン製薬(株) |
| (24薬) 第279号 | 24、25、26 | レンビマカプセル4 mg 同カプセル10 mg | 根治切除不能な甲状腺癌 | エーザイ(株) |
| (24薬) 第286号 | 24、25 | ラパリムス錠1mg | リンパ脈管筋腫症 | ノーベルファーマ(株) |
| (24薬) 第292号 | 18、19、20 | 献血グロベニン-Ⅰ 静注用 500mg 同静注用2500mg 同Ⅰ 静注用5000mg | スティーブンス・ジョンソン症候群及び 中毒性表皮壊死症 (ステロイド剤の効果不十分な場合) | 日本製薬(株) |
| (25薬) 第308号 | 25 | オプジーボ点滴静注20mg | 根治切除不能な悪性黒色腫 | 小野薬品工業(株) |
| (26薬) 第337号 | 21、22、23 | バイクロット配合静注用 | 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対する インヒビターを保有する患者の出血抑制 | (財)化学及 血清療法研究所 |

平成26年度に製造販売承認を受けた希少疾病用医薬品

■デルティバ錠50mg

開発企業:大塚製薬株式会社

一般名:デラマニド

効能・効果:<適応菌種>本剤に感性の結核菌

<適応症>多剤耐性肺結核

助成期間:平成24年度

承認取得日:平成26年7月4日



■ポテリジオ点滴静注50mg

開発企業:協和発酵キリン株式会社

一般名:モガムリズマブ(遺伝子組換え)

効能・効果:CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫
(化学療法未治療例に対する適応拡大)

助成期間:平成22年度、平成23年度、平成24年度

承認取得日:平成26年12月18日



納付金徴収事業

徴収の目的

研究所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。

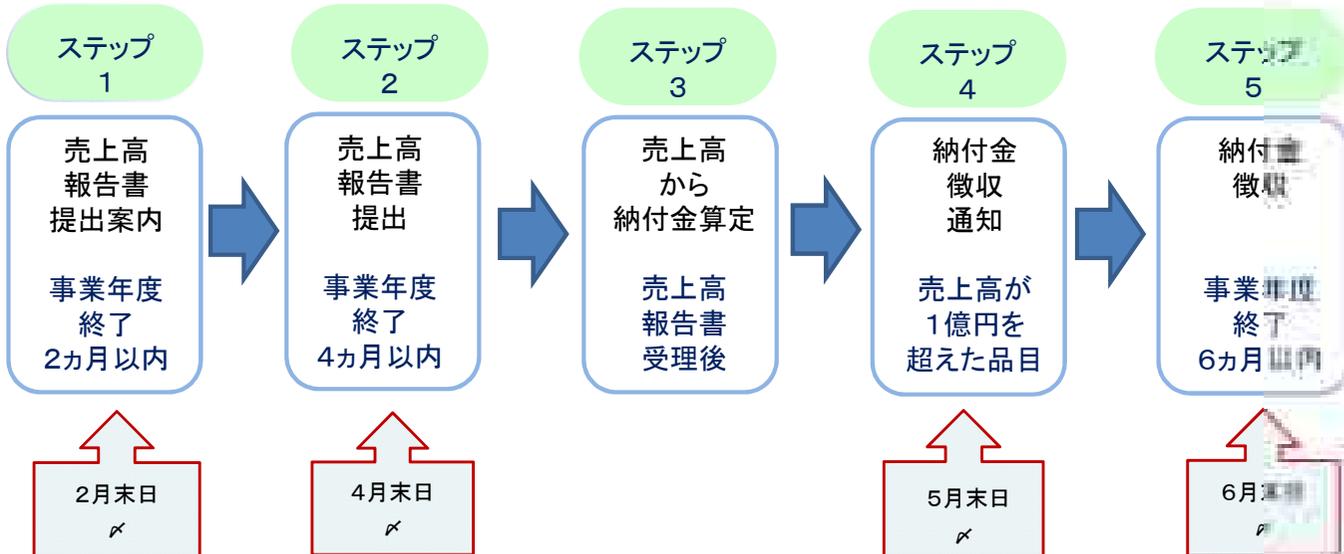
徴収期間

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。

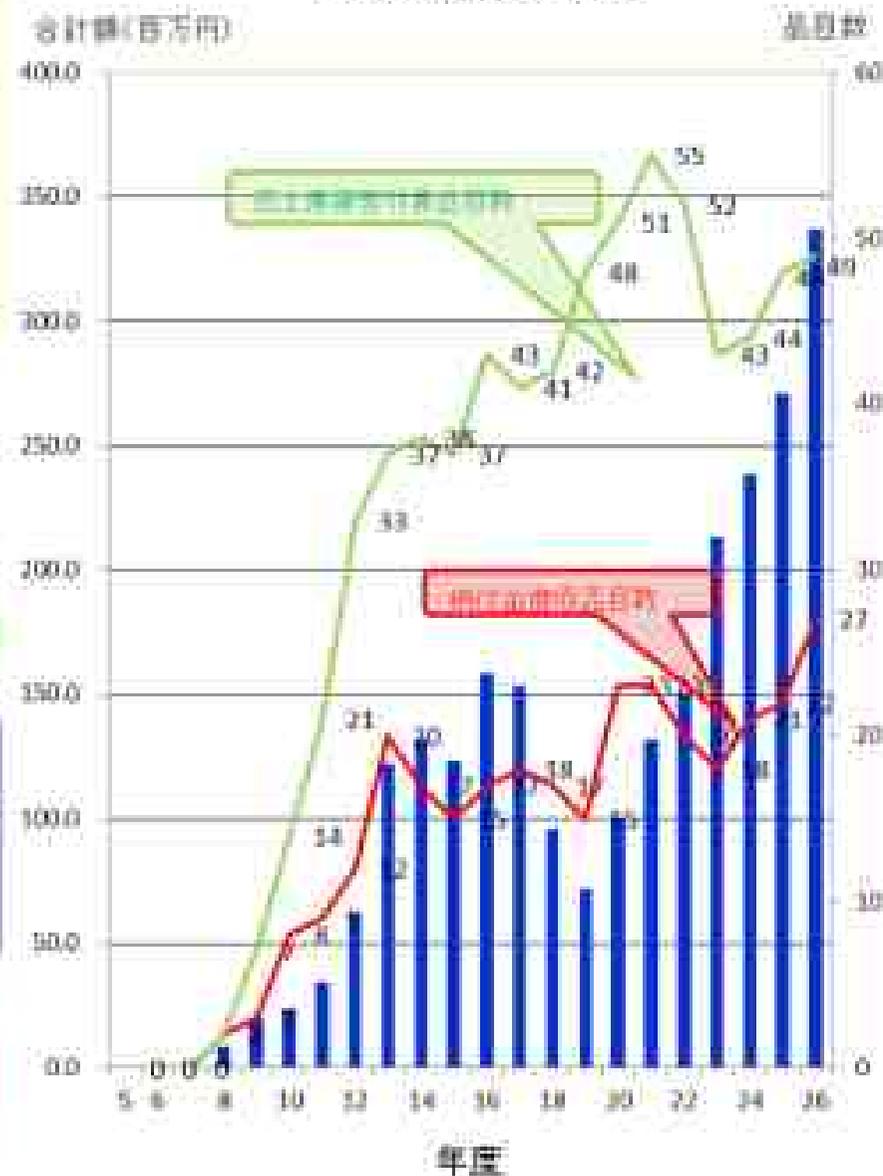
納付金徴収スケジュール

EXAMPLE

12月決算の開発企業(平成26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26年度末で65億2千5百万円の繰越欠損金が計上されている。
 - 繰越欠損金に関する計画策定委員会において、現時点の解消の見込である平成40年度を見据え、繰越欠損金減少に向けた継続性のある指導・助言を行う計画が策定された。
 - 繰越欠損金が経年でどの程度解消しつつあるか明らかにするため、繰越欠損金残高と各年度の解消額である当期総利益、当期総利益の要因となった売上納付額等の経年推移の状況を明らかにした。

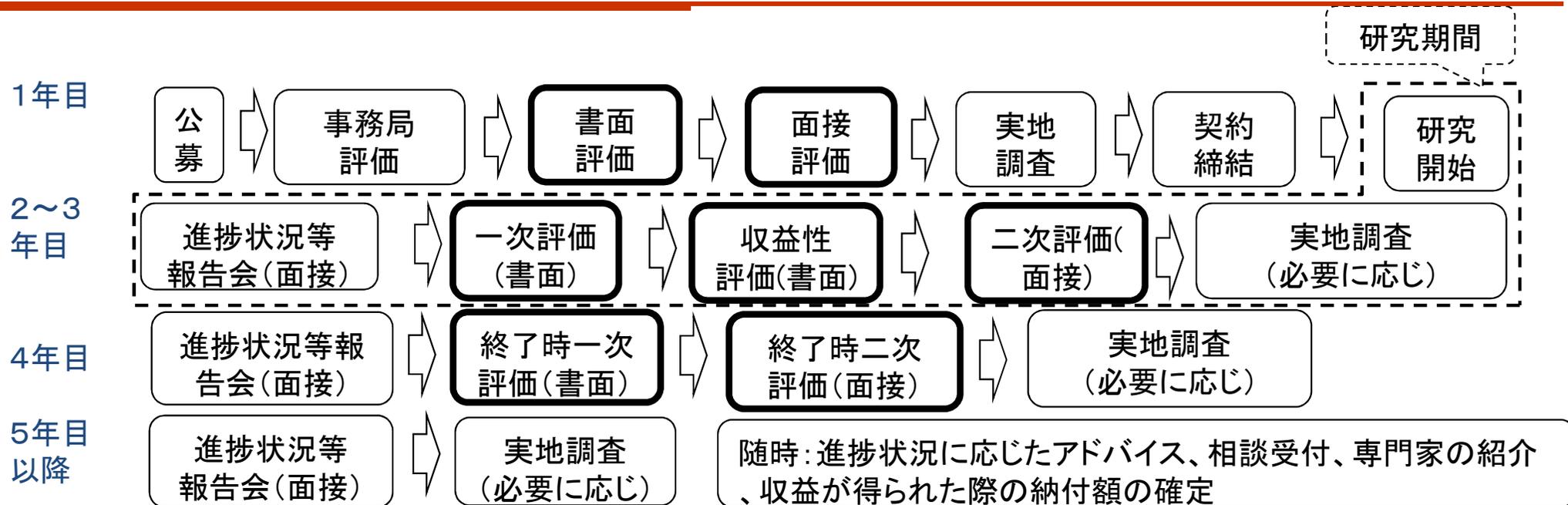
採択件数

- 平成16年度 5件:転写因子NF- κ B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

委託期間中又は終了後に治験開始に至ったもの : 15件
ライセンス契約まで至ったもの : 9件
国内承認申請がなされたもの : 2件
国内承認まで至ったもの : 1件
これまで、平成21年度に1件(750万円)、平成24年度に1件(120万円)、平成26年度に4件(1600万円)の売上納付があった。

実用化研究支援事業の流れ(太枠の部分が外部有識者による評価)



評価の視点

- ・プログラムオフィサー等を活用し、研究開発の進捗管理等が適切に行われているか。
- ・外部専門家等の活用により、実効性のある評価が実施されているか。
- ・適正な評価体制の構築を図るため、事業化計画等の適正な評価項目が設定されているか。

①研究開発の指導・管理体制の構築

プログラムオフィサー等の参加する進捗状況等報告会で報告を求め、研究開発の進捗状況を把握。

②外部評価委員による評価の実施

既採択案件のうち、開発が進んでいるものについて、書面での評価及び面接評価を、外部有識者で構成する評価委員会で実施した。

③評価項目の設定

研究計画の達成度、今後の研究計画の妥当性、研究継続能力、事業化計画の妥当性についての評価項目を設定し、評価を行った。

評価の 視点

実用化研究支援事業の在り方の見直しは行われているか。

平成26年度は、研究開発の進捗状況を把握し、研究成果の早期実用化に向けた効果的な指導・助言を行うことを目的として、事業者及び研究協力者を訪問した。

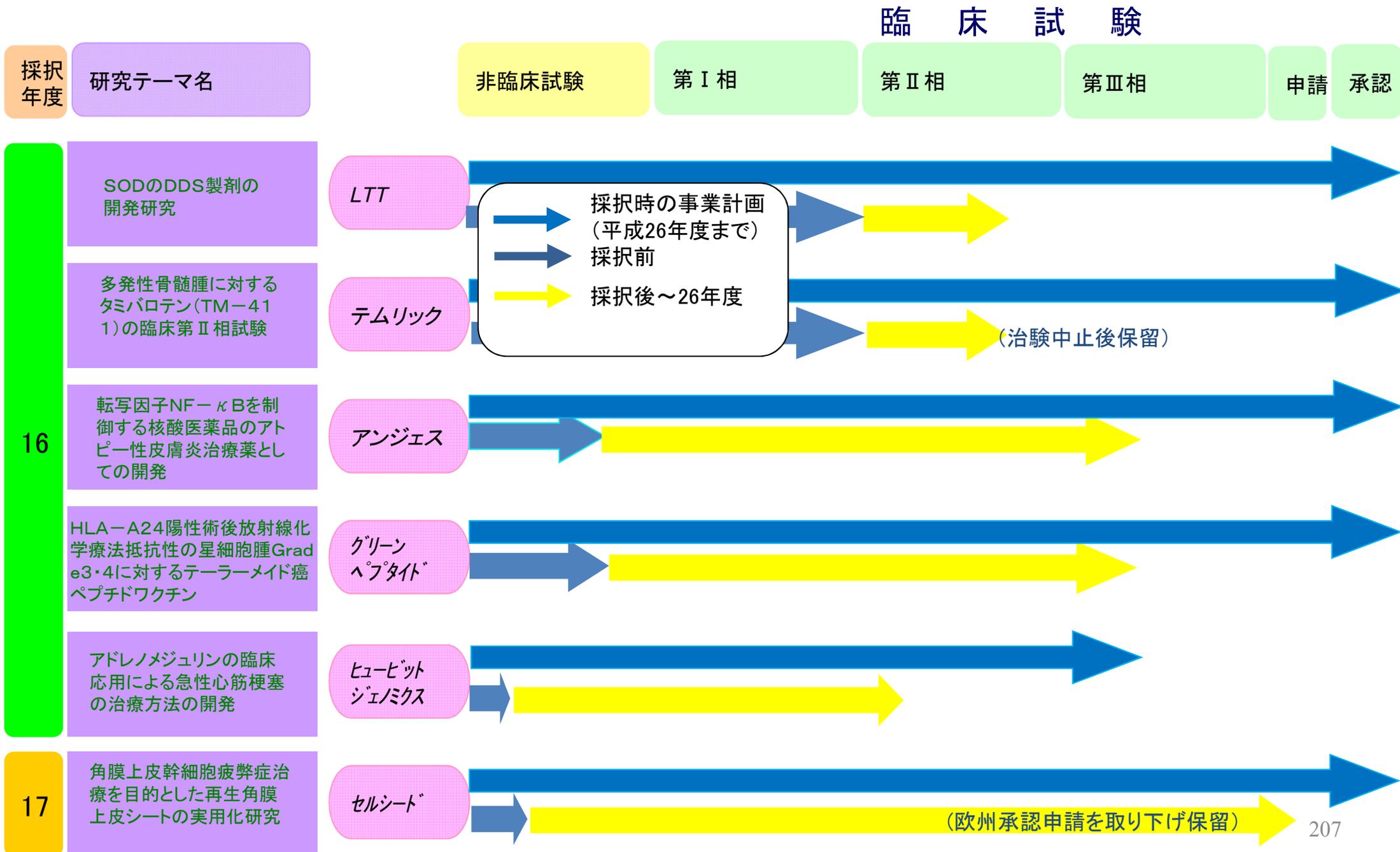
評価の 視点

- ・ 外部専門家、プログラムオフィサー等による年次評価、終了時評価、終了後のフォローアップが適切に行われているか。
- ・ 欠損金の減少に向けた検討を行うとともに、進捗状況のフォローにより、研究成果の早期実用化に向けた指導・助言が行われているか。
- ・ 収益が見込まれる案件の確保のため、外部専門家、プログラムオフィサー等を活用した指導・助言が行われているか。

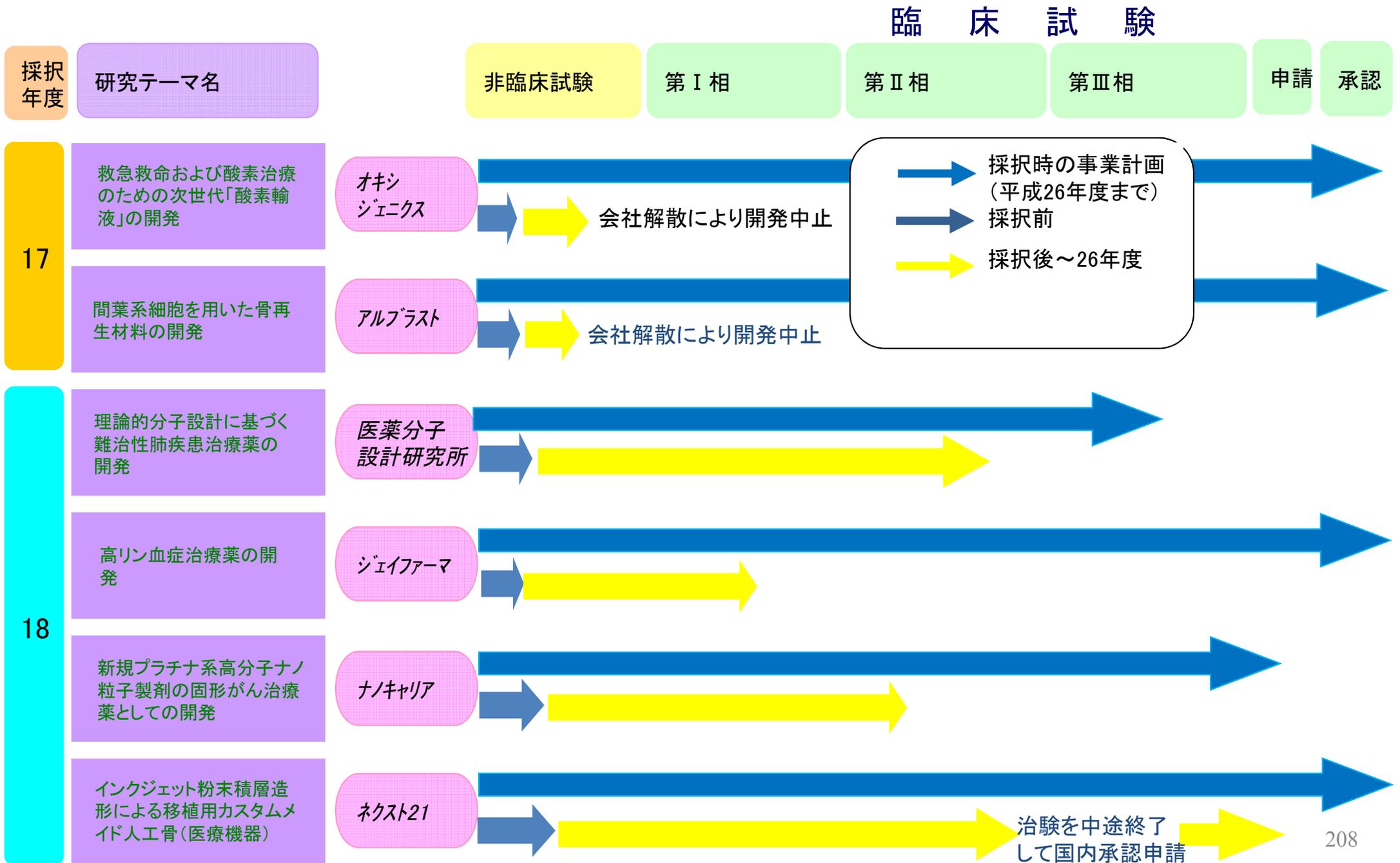
平成23年度までに年次評価、終了時評価は終了した。平成26年度は、既採択案件について、終了後のフォローアップを行った。

- ① プログラムオフィサー等による進捗状況等報告会を実施し、研究の進捗状況等を把握するとともに、指導・助言を行った。
- ② 全ての既採択案件に対し事業者を訪問し、担当者から聞き取りを行うとともに、事業者に協力を行っている外部専門家の訪問を行い、課題の進捗状況、問題点の把握に努めた。
- ③ 平成27年3月19日に開催された繰越欠損金に関する計画策定委員会において、繰越欠損金減少に向けた検討を行い、早期実用化に向けた継続性のある指導・助言を行うこととした。
- ④ その結果、平成26年度は4件、計1600万円の売上納付が得られた。

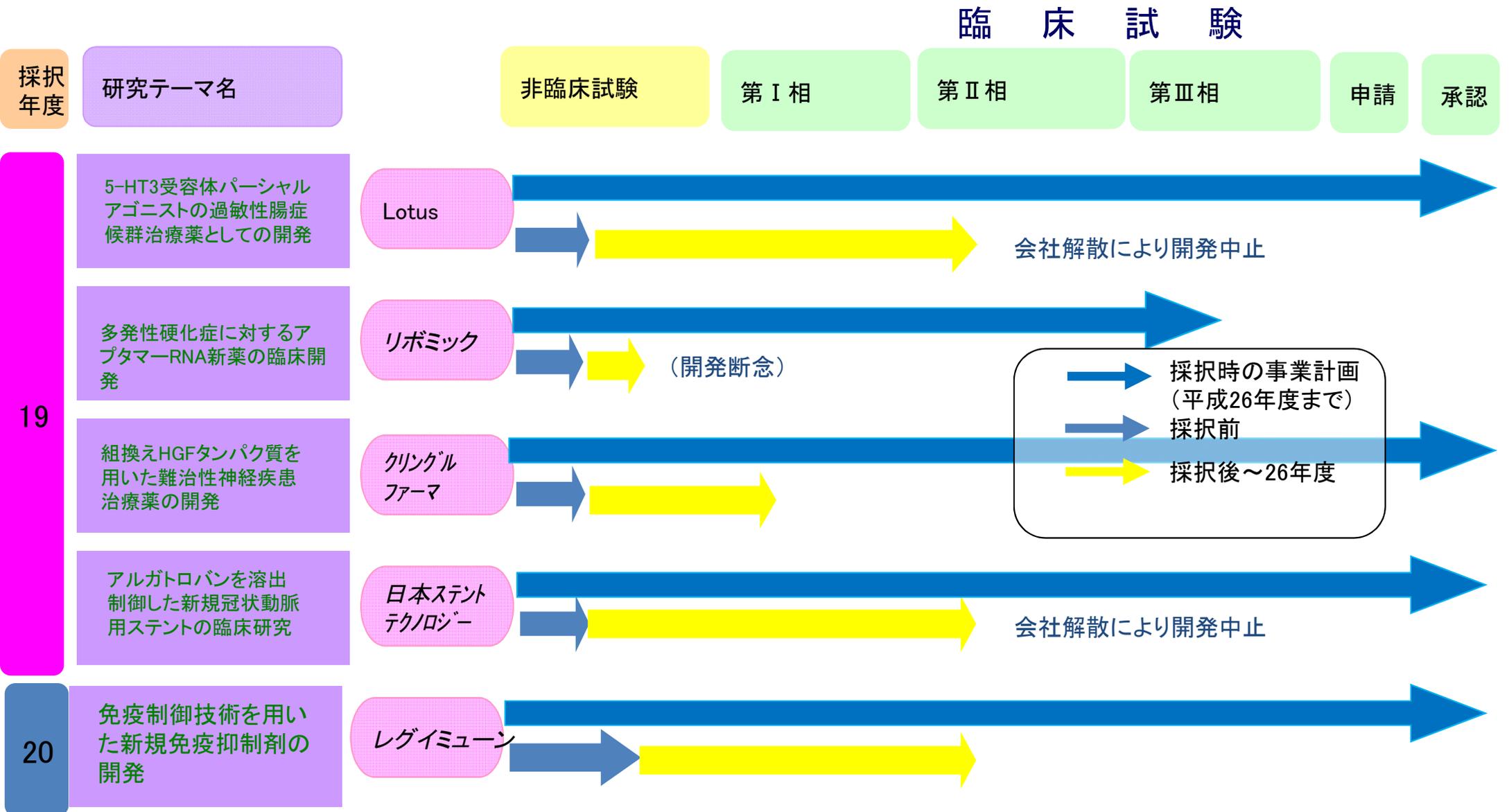
実用化研究支援事業採択案件 1



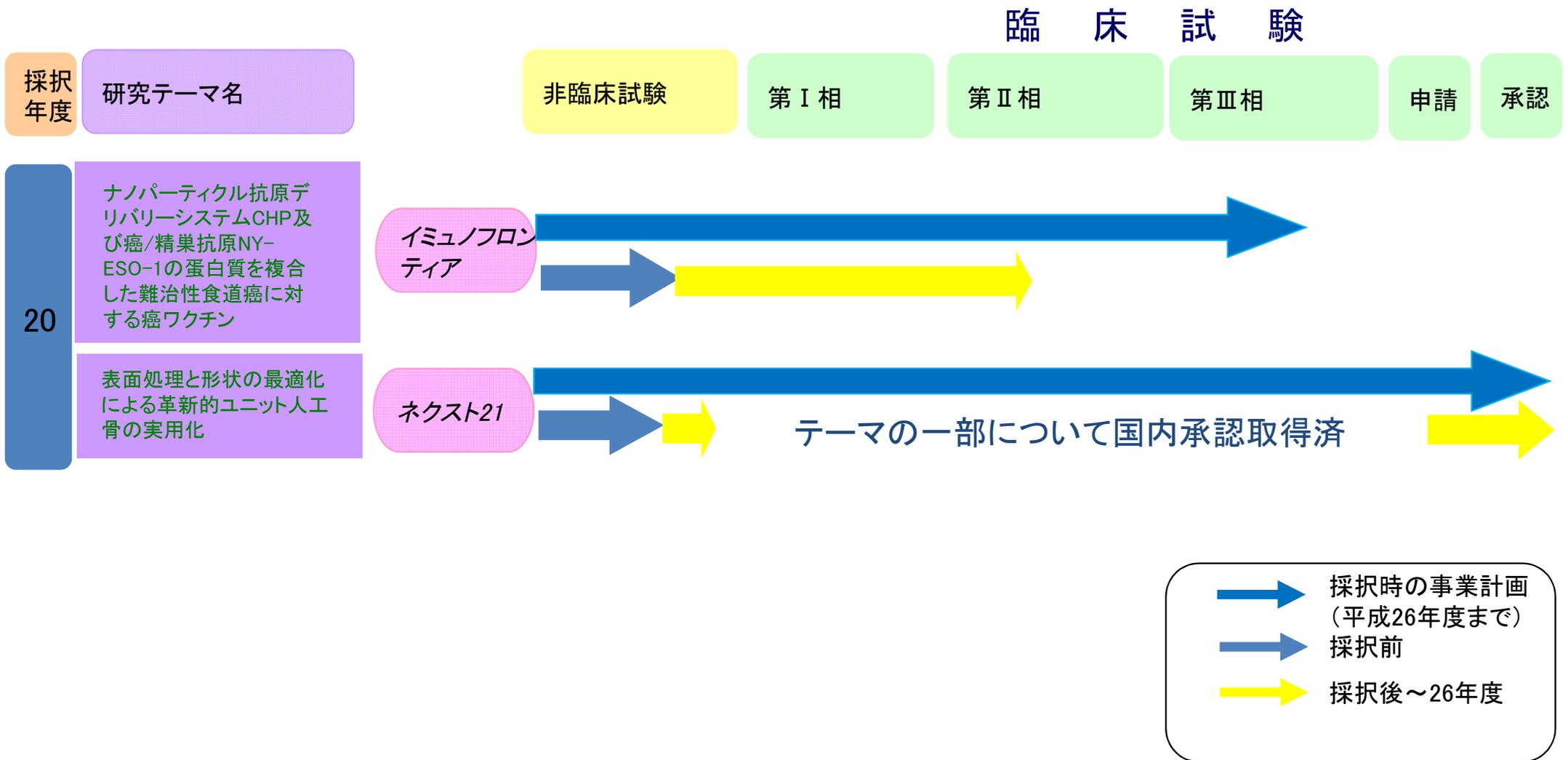
実用化研究支援事業採択案件 2



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



平成26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(4月22日、5月27日、5月30日:所内)
- 企業訪問、医学専門家訪問(7月～10月)
- 外部評価委員会(1月29日:東京)

◆当事業に関連した研究の報道等

ネクスト21 : カスタムメイド人工骨を承認申請(4月)

人工骨量産技術を確立(5月)

アンジェス : デコイオリゴ製剤を切り替え(5月)

ナノキャリア : がんを対象とする抗体結合ミセルの開発に意欲(5月)

豪州で特許取得(7月)

リボミック : リボミックが株式公開(9月)

実用化研究支援事業によるこれまでの主な成果



角膜再生上皮シート: (株)セルシード(H17~19年度に約3億7千5百万円を提供)が平成23年6月に欧州に薬事承認申請を実施。その後、欧州規制当局より追加照会事項が提出されたことから、平成25年3月に承認申請をいったん取り下げて、追加試験の実施、国内開発の先行等の対応を検討中。角膜上皮に傷害を受けた患者の頬粘膜の細胞を培養してこのシートを作成して移植することから、ドナーから提供される角膜移植による拒絶反応を避けることができる。



チタンメッシュプレート: (株)ネクスト21(H20~22年度に約3億3千5百万円をユニット人工骨開発のために提供され、人工骨の補強を目的としたチタンメッシュプレートを並行して開発)が平成24年12月に国内で承認申請。平成25年10月に承認取得。骨欠損部に本プレートを入れることにより、欠損部の補強が可能となる。この形状により、皺がよらない形での曲げ加工が可能である。

カスタムメイド人工骨: (株)ネクスト21(平成18年度~20年度に約3億円を提供)が開発を行い、3Dインクジェットプリンターを用いて、CT画像から人工骨を作成し、先天異常、骨腫瘍摘出後の顔面再生を目的とし、約20症例の治験を実施した。平成26年3月に国内承認申請された。

人工骨を埋めた部位→手術前

→手術後12か月



人工骨を埋めた部位→手術前

→手術後6か月



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1法人において、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。
 - ※ 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。
- 平成26年度末で253億9千8百万円の繰越欠損金が計上されている。
- 繰越欠損金に関する計画策定委員会において、法附則第13条に基づき規定された出資事業の終了期限である平成35年度末までに、繰越欠損金の最大限の減少に向けた継続性のある指導・助言を行う計画が策定された。
- 繰越欠損金が経年でどの程度解消しつつあるか明らかにするため、繰越欠損金残高と各年度の解消額である当期総利益、当期総利益の要因となった売上納付額等の経年推移の状況を明らかにした。

<存続法人の現状>

(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。
 ・すでに14の成果管理会社が精算済み。

| 会社名(出資期間) | 研究目的 | 現状 |
|------------------------------|------------|--|
| (株)ディナバック研究所 (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。その後、導出先において、遺伝子治療用ベクターを用いて、以下の疾患に対する治療製剤が開発中。 ・重症虚血肢治療製剤 ・網膜色素変成症治療製剤 ・ガン細胞特異的融解ベクター ・緑内障治療製剤 ・エイズワクチン ・結核ワクチン この他、iPS細胞作成キットが平成23年5月より販売されている。 |

評価の 視点

- ・ 出資法人に対し、事業状況等についての報告を求め、欠損金の減少に向けた検討を行うとともに、収益最大化のための指導を行っているか。
- ・ 期待される収益が管理コストを上回る可能性がないと判断された場合は、速やかに出資法人の解散整理等の措置が講じられているか。

① 収益最大化のための指導の実施

- ・ 事業報告書、事業計画書、研究成果報告書、財務諸表等の資料を当所で内容確認を行うとともに、出資法人の株主総会への出席等、様々な機会を捉え、現況の確認及び収益最大化のための指導・助言を行った。
- ② 外部有識者である成果管理委員による面接評価を行い、製品化に向けた開発の進行状況を踏まえ、収益最大化のための指導・助言を行った。
- ③ 繰越欠損金の減少に関する検討
成果管理委員の意見も踏まえ、出資法人が将来的に管理コストを上回る収益を上げる可能性がないと判断される場合は、速やかに解散整理等の措置を講ずることとしており、平成26年度は、1社の存続を決定した。

(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。

これまでに計画通り返済がなされ、平成25年9月で貸付金の回収を終了した。

○ 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)

評価の 視点

貸付金の回収について、関係規定に基づき計画的かつ確実に進められているか。

融資事業に係る貸付金の回収を計画的、かつ確実に進めた。

承継事業によるこれまでの主な成果



・iPS細胞作成キット:株式会社ディナベック研究所(H7~H15年度に旧機構が総額53億円を出資)の特許実施許諾を受けた導出先において、H23年5月より発売。センダイウイルスベクターを用いて山中4因子を細胞のDNAに挿入することにより、少量(血液であれば1滴)で確実にiPS細胞を作成することが可能である。



・自家培養表皮「ジェイス」:(株)ジャパンティッシュエンジニアリング(平成11年2月~平成16年1月に旧機構が9億6700万円を融資)が国内で唯一の再生医療分野での薬事承認を取得(平成19年10月)

火傷を負った患者に残る健康な皮膚組織を医療機関で採取し、同社内で培養を行ったもの。

融資の償還期限は平成25年9月まで。

その他の成果について

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、加えて平成26年度より福島県から「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等を実施している。

平成26年度の実績

- 職員及びPOによる現地調査(随時)
- 医療機器開発セミナー(平成27年2月宮城、福島において開催)
- 事業成果を周知するためのシンポジウム(平成26年11月福島において合同開催)
- 評価会議(平成27年2月岩手、宮城、福島において開催)

Part 4

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

B. 4. 創薬支援※

※平成25年5月16日に「創薬支援戦略室」が設置されたことに合わせて、平成25年度に新設した項目

1. 数値目標(平成26年度)の達成度

(1) アカデミア等が保有する創薬シーズの目利き評価を実施

コーディネーターの大学等への訪問や早期・探索的臨床試験拠点等との連携構築を行いました。創薬ナビ(相談事業)等も通じて、効果的な創薬シーズの情報収集を行い、医薬品としての実用化の可能性の高い基礎研究の成果(創薬シーズ)について目利き評価・相談を280件行いました。

(2) 実用化の可能性が高い創薬シーズの選定・支援を開始

医薬品としての実用化の可能性が高い創薬シーズ25件について創薬支援ネットワークによる技術支援を実施し、目標を達成しました。

(中期目標期間最終年度(平成26年度)までに「20件以上」)

2. 平成26年度の活動実績

(1) 創薬支援体制の整備・運用

○ 早期・探索的臨床試験拠点等との連携に係る覚書の締結

早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究品質確保体制整備病院、国立高度専門医療研究センター等16機関と連携構築に係る覚書を締結し、効果的かつ効率的なシーズ情報収集の体制を構築しました。

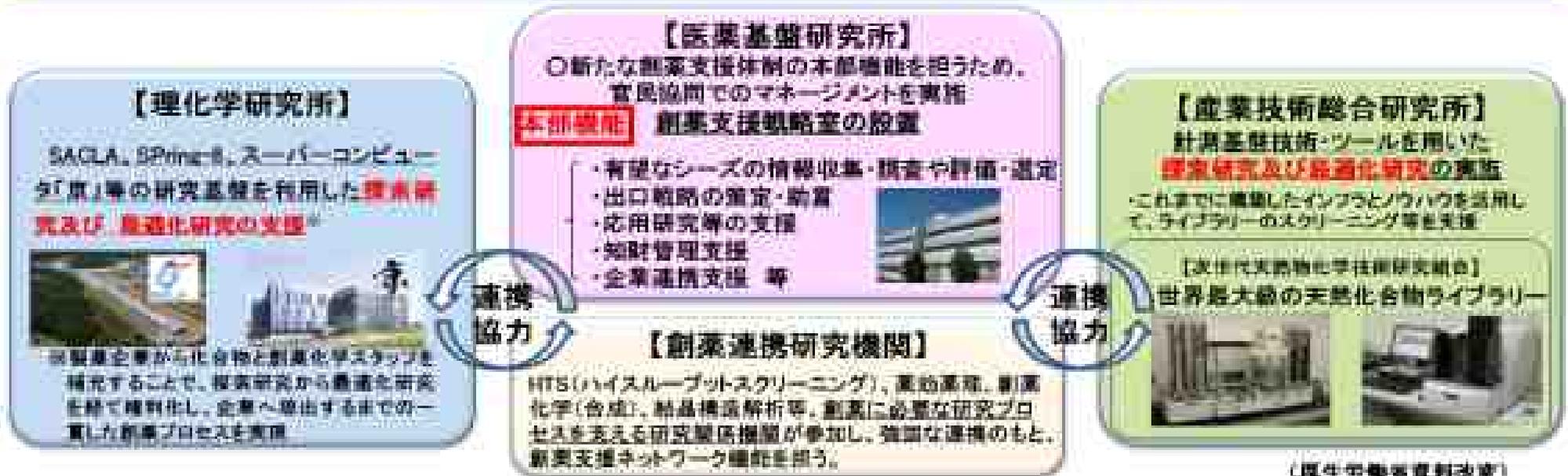
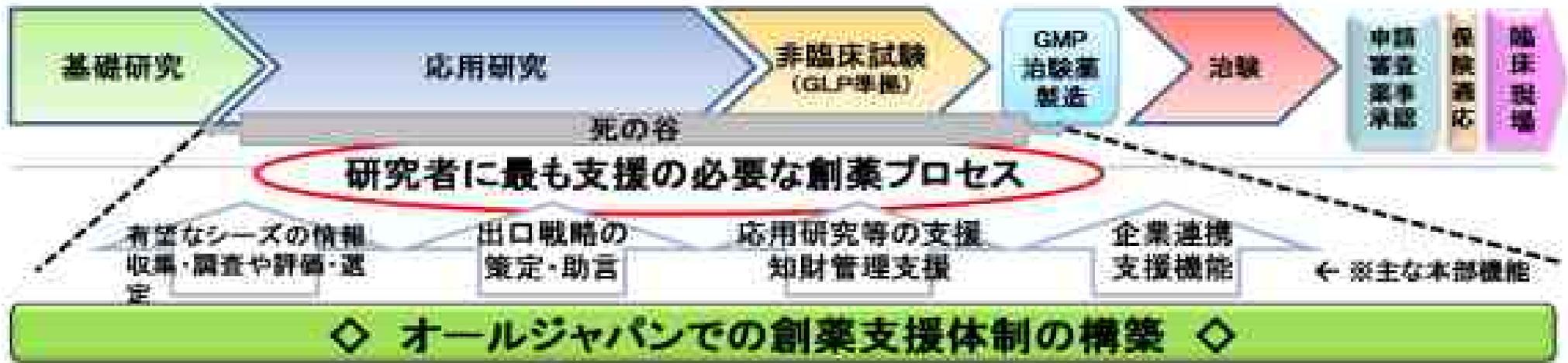
○ 創薬支援ネットワーク構成機関による技術支援の実施

創薬支援ネットワークの構成機関である理化学研究所、産業技術総合研究所等との調整により、各機関の強みを生かした技術支援の実施を実現しました。

(理化学研究所:9件、医薬基盤研究所:3件、産業技術総合研究所:6件)

創薬支援ネットワークの概要

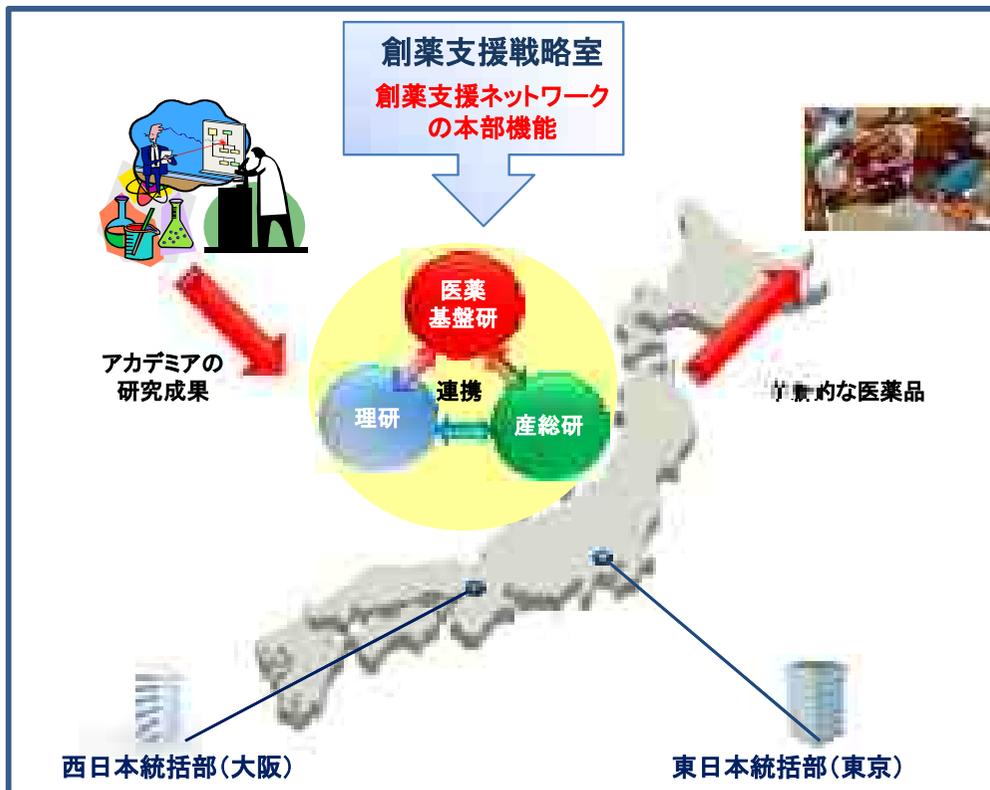
大学等の優れた基礎研究の成果を確実に医薬品の実用化につなげるため、医薬基盤研究所が中心となって本部機能を担い、理研や産総研、大学等の創薬研究機能をもつ関係機関及び関係府省で構成する「創薬支援ネットワーク」を構築し、応用研究～非臨床試験に対して、がん等の8つの重点領域における有望なシーズを中心に切れ目のない実用化支援を行い、治験への導出等を図る。



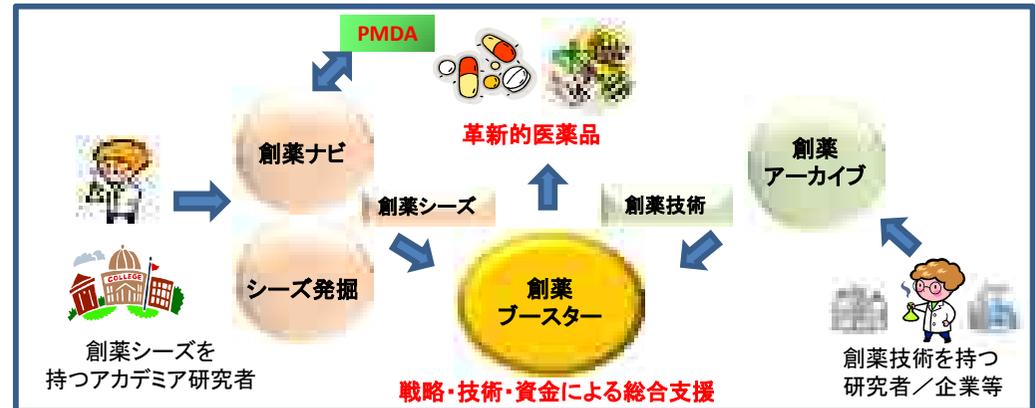
創薬支援戦略室の概要

我が国の大学や公的研究機関等で生み出された優れた研究成果を医薬品として実用化するために、理化学研究所、産業技術総合研究所、医薬基盤研究所が中心となって、オールジャパンの創薬支援体制「創薬支援ネットワーク」が構築された。

創薬支援戦略室は、「創薬支援ネットワーク」の本部機能を担う。創薬支援戦略室のミッションは、創薬支援ネットワークが支援の対象とするシーズの選定、技術支援の調整、製薬企業への導出等の出口戦略の策定など、探索研究から前臨床試験までの応用研究のステージを中心に、実用化を目指したシームレスな支援を行う。



主な事業の紹介



創薬シーズ発掘（革新的医薬品につながる有望シーズ情報収集）

専任コーディネーターが、様々な情報媒体を通して、我が国の大学や公的研究機関等で生み出された優れた研究成果に関する情報を収集・分析し、実用化の可能性の高い創薬シーズを発掘する。

創薬ブースター（創薬支援ネットワークによる創薬総合支援）

有望シーズを対象に、医薬基盤研究所、理化学研究所、産業技術総合研究所等の創薬支援ネットワーク構成機関が保有する創薬技術や設備等を活用し、スクリーニング、最適化研究、非臨床試験等を、研究戦略・技術・資金の全ての面でアカデミア発創薬を切れ目なく支援する。

創薬ナビ（創薬エキスパートによる助言・相談）

豊富な創薬経験を有する創薬支援戦略室コーディネーターがアカデミア研究者等からの創薬に関する様々な相談に応じる。

PMDAとの連携覚書を締結し、協力して質の高い相談を目指す。実用化の可能性の高い事業については、技術支援等へ展開する。

創薬アーカイブ（先駆的創薬技術情報の登録・集約）

産学官が保有する創薬技術情報を集約するとともに、アカデミア研究者が必要とする情報を提供する。集約した創薬技術は、有望な創薬シーズとのマッチングを行い、創薬シーズの実用化支援に活用する。

数値
目標

アカデミア等が保有する優れた創薬シーズについて、コーディネーターが中心となって、研究者等からの創薬に関する相談や大学等への訪問を通じ積極的に情報収集を行い、支援を行う創薬シーズを中期目標期間最終年度までに20件以上選定し、支援を開始する。

平成25年度にコーディネーターとして採用した製薬企業等で医薬品の研究開発に係る経験を積んだ専門人材を活用して、中期目標に向けてシーズ情報収集・発掘、相談事業（創薬ナビ）、技術登録活用事業（創薬アーカイブ）および創薬総合支援事業（創薬ブースター）を効率的に実施しました。

また、独立行政法人理化学研究所、独立行政法人産業技術総合研究所とともに設置した創薬支援ネットワーク運営会議において、支援シーズの選定や支援計画決定等を効率的かつ構成に実施しました。

＜活動実績＞

- ① 創薬シーズの目利き評価・相談実施280件
- ② 創薬支援ネットワークによる技術支援開始25件

創薬支援戦略室の事業実績

平成27年1月末現在

創薬ブースター(創薬総合支援事業)

| KPI項目※1 | 活動実績 |
|------------------|------|
| 相談・シーズ評価 | 280件 |
| 有望シーズへの創薬支援 | 25件 |
| 企業への導出(ライセンスアウト) | 0件 |

※1 各省連携プロジェクト「オールジャパンでの医薬品創出」

創薬ナビ(相談事業)

| | |
|----------------------|-----|
| 申込 (平成25年6月18日開始) | 92件 |
|----------------------|-----|

創薬アーカイブ(創薬技術登録・活用事業)

| | |
|----------------------|-----|
| 登録 (平成25年7月31日開始) | 27件 |
|----------------------|-----|



※評価シーズとは、情報収集を行った創薬シーズのうち、実用化の可能性(医薬品としてのポテンシャル)について、独自の基準に基づき評価を行ったもの。創薬ナビに申込みのあったものうち、相談を実施したもの等を含む。

創薬支援戦略室の広報活動

○「オールジャパンの創薬支援～創薬立国日本に向けて～」

<概要>

【日時】平成27年1月16日（金）10:30～17:30

【主催】日本医療研究開発機構設立委員会、(独)理化学研究所、(独)医薬基盤研究所、(独)産業技術総合研究所

【後援】健康・医療戦略推進本部、内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省、大阪府、

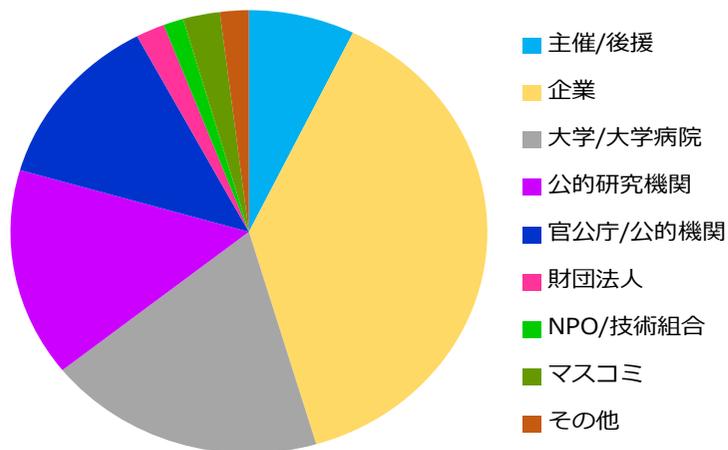
日本製薬団体連合会、日本製薬工業協会、大阪医薬品協会、(公社)関西経済連合会、大阪商工会議所

【来賓】西村 内閣府副大臣、松井 大阪府知事、多田 日本製薬工業協会会長、鈴木 厚生労働省技術総括審議官

【参加者数】363名

<参加者割合>

- 製薬企業等：約40%
- 大学・公的機関等：約30%
- 公官庁：約10%



評価の
視点

国内の創薬シーズについて、相談等を通じ適切に情報収集がなされているか。

コーディネーターを中心として、国内の創薬シーズについて、相談や大学等との組織連携等※を通じ適切かつ効果的に情報収集体制を構築し、280件の目利き評価・相談を行いました。

※厚生労働省や文部科学省が整備を行っている臨床研究品質確保体制整備病院、早期・探索的臨床試験拠点や橋渡し加速ネットワークプログラム、国立高度専門医療センター等を中心とした組織連携構築を進めています。

評価の
視点

創薬支援を行う有望シーズについて、適正な評価体制が構築されているか。

支援を行う創薬シーズの選定にあたって必要な創薬ナビおよび創薬ブースターの実施要項に従って、適切。

評価手順および評価基準を定めるとともに、研究開発計画書のフォーマットを整備しました。

創薬支援戦略室が選定した創薬シーズの支援内容・計画を承認する「創薬支援ネットワーク運営会議」を設置するなど、適正な評価体制を確立しました。

支援シーズ・支援内容の決定等に係るスキーム

競争的資金を中心とした従来の創薬支援とは異なるスキームの構築



評価の
視点

選定した有望シーズに対し、研究の進捗管理等、適切なフォローアップが行われ、研究の早期実用化に向けた指導・助言が行われているか。また、出口戦略の策定の支援が適切に行われているか。

シーズ保有者に対し、主として選定シーズの応用研究から非臨床試験を中心にマネジメントや技術面を含めた指導・助言を行いました。

導出先となる製薬企業等のニーズとのミスマッチを避けるために、製薬企業ライセンス担当者等との意見交換を積極的に行う等により製薬企業の重点開発領域等やニーズの情報収集を行いました。

(産官連携による出口戦略)

国内の創薬シーズを大規模に情報収集し製薬企業に情報提供しているDSANJ (Drug Seeds Alliance Network Japan)との連携協力の覚書を締結しました。

出口戦略の一環として、産学連携による全国的な取組であるDSANJ(主催:大阪商工会議所)と連携することで、創薬シーズに対し製薬企業等が効率的にアクセスできる環境を整備し、産官学による革新的な医薬品創出に向けた仕組みを構築します。

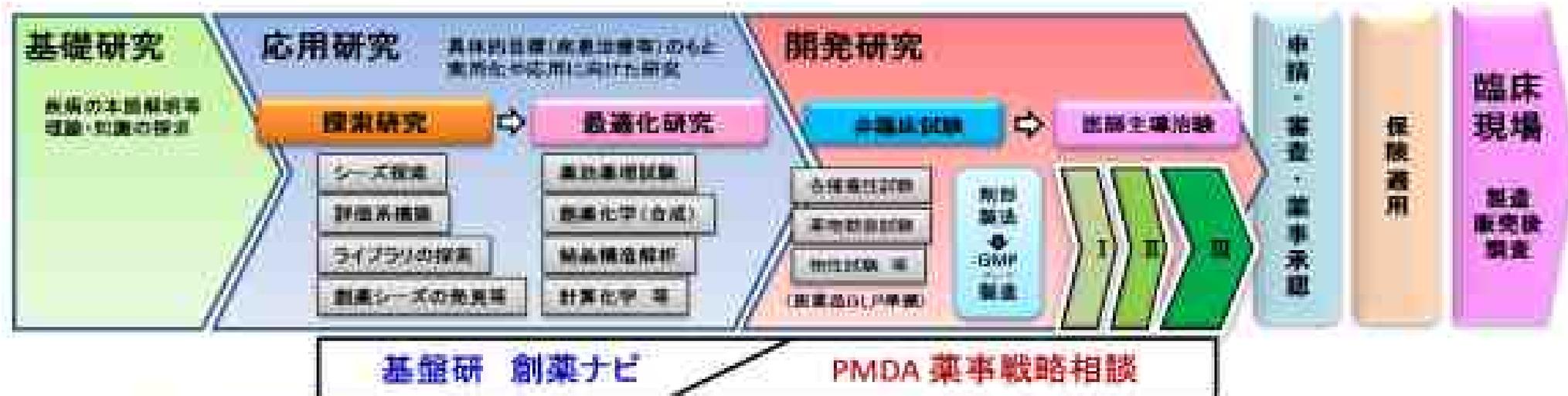
(官官連携による出口戦略)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構と締結した相談事業に係る協力に関する覚書に基づき、1件の創薬シーズについて、連携して相談業務に取り組みました。

相談者(シーズ保有者)が希望する場合、相談内容等を医薬品医療機器総合機構と共有し、承認申請時に論点になる問題など、出口の観点から相談内容の問題解決に向けて、応用研究段階から臨床試験までを切れ目なく支援することで、相談者の創薬シーズの実用化に向けた取組に双方が協力することとしました。

双方協力によるシナジー効果により、オールジャパンでの革新的な医薬品の創出に努めます。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との連携



1. 基礎・応用研究戦略の策定・助言

基礎～応用研究段階にある創薬シーズの実用化に向けた研究戦略の策定を支援するとともに、科学的側面から助言を行う。

2. 有望シーズの収集・評価・選定

創薬シーズ及び支援技術の情報を収集・評価し、アーカイブ化して、実用化に有望なシーズを選定する。

3. 共同研究機関・試験実施機関の紹介

実用化の見込まれる創薬シーズに対し、実用化への課題を解決するために、創薬技術支援アーカイブから、大学、研究所等の共同研究機関やGMP製造やGLP試験等を行う機関(CRO,CMO)を選定し、紹介する。

4. 応用研究・開発研究の支援

理研・産総研・基盤研を中心としたオールジャパンによる創薬支援体制(創薬支援ネットワーク)により、応用研究・開発研究への助言・技術支援等を行う。

5. 企業(製薬企業)への導出・提携・ライセンスアウト支援

得られた研究成果の知財管理を支援するとともに、後期開発を担当する適切な企業への導出支援を行う

1. 開発ロードマップの作成

将来の薬事承認を目指し、承認申請までに必要な試験の種類や内容を特定し、開発全体のロードマップ作成を支援する。

2. 品質に関する助言

開発品目の品質を担保するために必要な規格設定、試験方法等に関する助言やGMP等への対応に関する助言を行う。

3. 非臨床試験に関する助言

承認申請に必要な毒性試験、薬理試験等の試験方法等に関する助言を行う。

4. 臨床試験に関する助言

承認申請に必要な臨床試験のプロトコルあるいは試験の実施方法に関する助言やGCPへの対応に関する助言を行う。

評価の
視点

独立行政法人理化学研究所、独立行政法人産業技術総合研究所等の創薬関連研究機関との連携体制を適切に構築し、これらの機関による技術的支援のための調整が適切に行われているか。また、CRO(医薬品開発業務受託機関)やCMO(医薬品製造業務受託機関)等の紹介・委託等の支援が適切に行われているか。

理化学研究所、産業技術総合研究所との連携体制の適切な構築とオールジャパンでの創薬支援のより良い枠組み構築に向けて定例会を設置して定期的に三研究所間で意見交換を行いました。

創薬関連研究機関による応用研究から非臨床試験を中心とした技術的支援のための調整を適切に行うとともに、創薬支援戦略室が選定した創薬シーズ25件について技術支援を開始しました。

また、研究者(シーズ保有者)に対して、情報収集したCRO(医薬品開発業務受託機関)やCMO(医薬品製造業務受託機関)の紹介等を行いました。

評価の
視点

選定した有望シーズに対し、研究を推進する上で必要な知財支援が適切に行われているか。

秘密保持契約書、共同研究契約書等の整備を通じて、大学等とアカデミア創薬における知財管理の脆弱性を克服する仕組みを構築しました。また、創薬シーズに対して先行技術調査等を実施し、適切な知財評価を行いました。

評価の
視点

選定した有望シーズに対し、研究を推進する上で必要な企業連携支援が適切に行われているか。

製薬企業等への円滑な導出による早期の実用化を図るため、製薬企業等の重点開発領域等やニーズの情報収集を行うとともに、日本製薬工業協会研究委員会等との意見交換を行いました。

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

Ⅱ－1. 機動的かつ効率的な業務運営

Ⅱ－2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

Ⅲ－1. 財務内容の改善

Ⅳ－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

評価の 視点

- ・理事長の経営判断が迅速に反映される組織体制の構築
- ・弾力的な人事配置、柔軟かつ効率的な組織形態の維持、業務の進捗状況の適切な管理
- ・国家公務員の再就職ポストの廃止
- ・内部統制に係る取組
- ・生命倫理・安全面に配慮した研究実施への支援
- ・中期計画及び業務計画のフォローアップ
- ・業務改善のための役職員のイニシアティブの把握・分析、評価

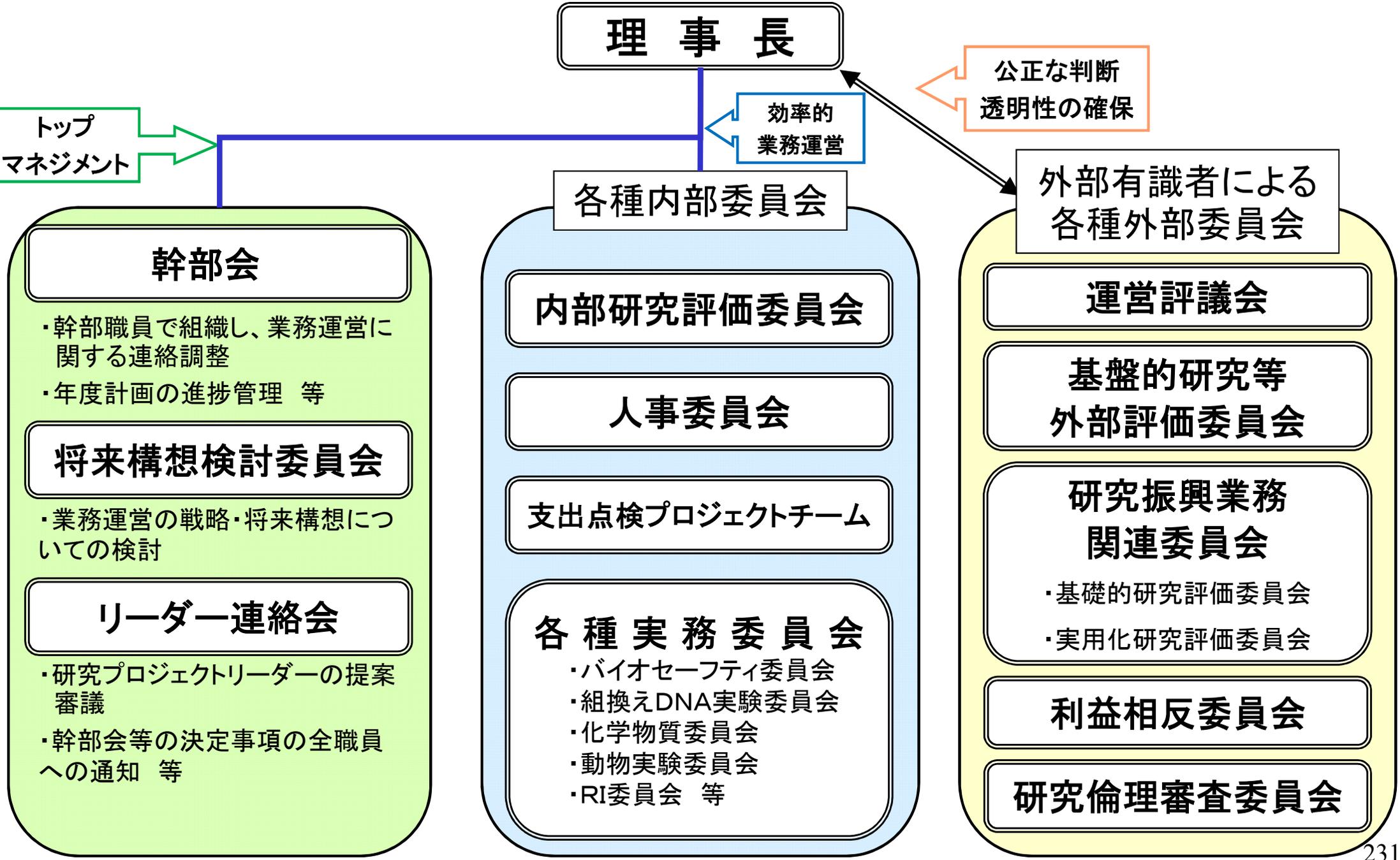
①業務運営体制の強化、トップマネジメント

(1)「幹部会」、「リーダー連絡会」を毎月開催

(2)プロジェクトチーム制による機動的な研究体制

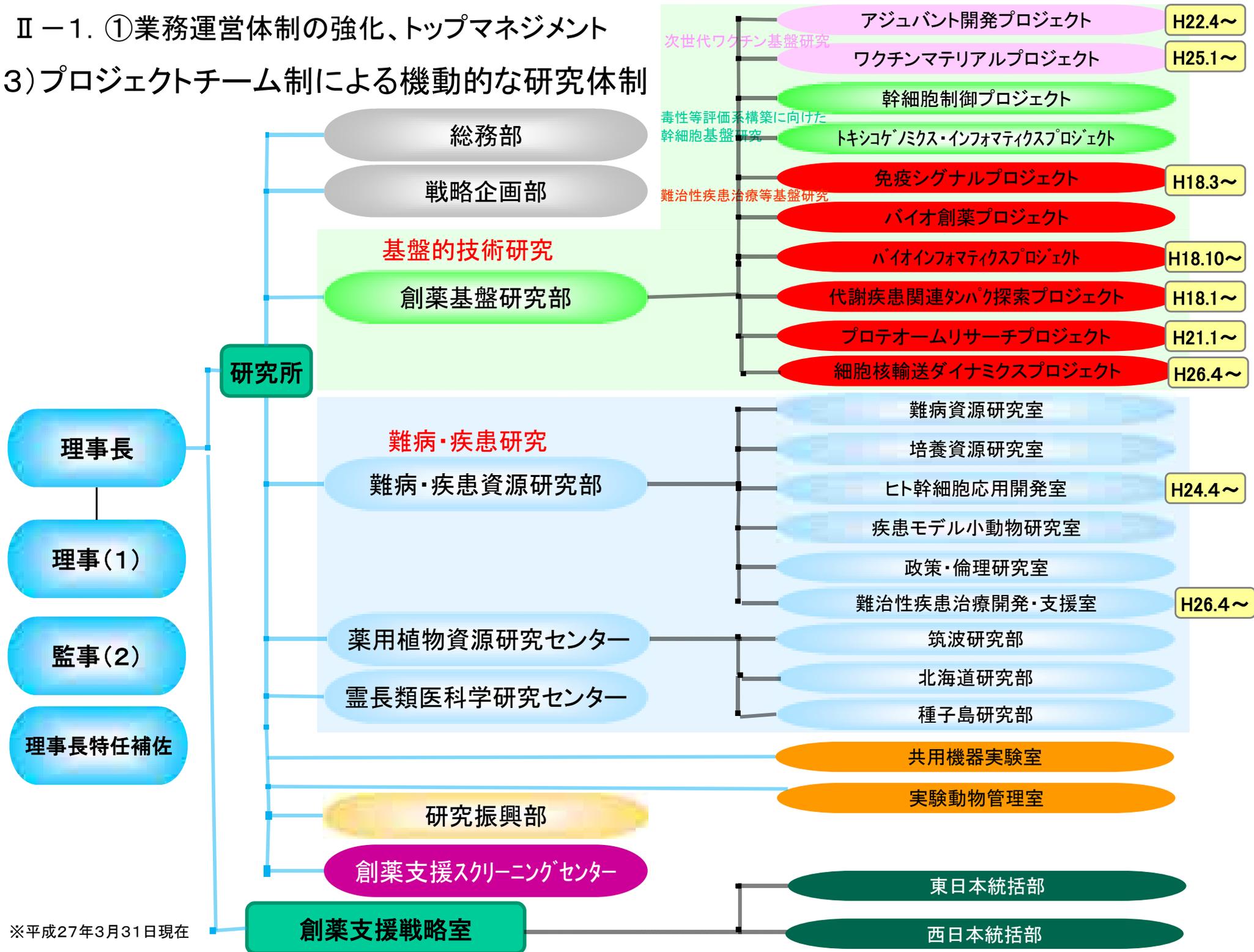
(3)内部統制、ガバナンスの強化

医薬基盤研究所における業務運営体制



Ⅱ-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



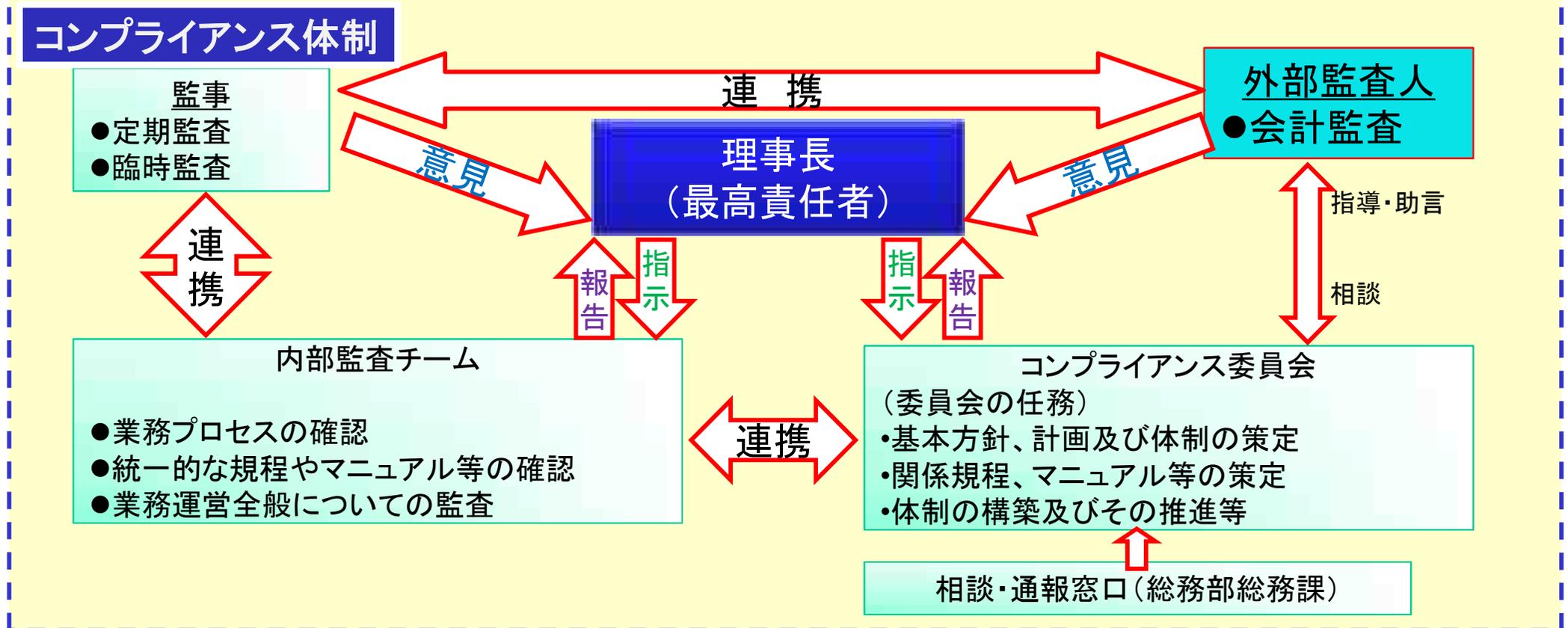
※平成27年3月31日現在

Ⅱ-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

評価の 視点

内部統制(業務の有効性・効率性、法令等の遵守、資産の保全、財務報告等の信頼性)に係る取組についての評価の実施

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)

- ・ 研究に従事する職員を対象に研究者倫理に関する研修を実施
【研修内容】 研究の信頼性と公正性の確保 等

数値
目標

【一般管理費(人件費を除く。)]

- ・中期目標期間終了時まで平成22年度と比較して15%程度削減

【事業費(競争的資金を除く)]

- ・中期目標期間終了時まで平成22年度と比較して6.2%程度削減

【人件費(総人件費改革)]

- ・平成22年度実績で平成17年度と比較して、5%以上削減
- ・平成23年度以降も毎年度1%以上削減

評価の
視点

【給与水準]

- ・国家公務員と比較して適正な給与水準の設定
- ・ラスパイレス指数の検証

①中期目標期間を見通した経費節減

平成26年度予算に対して決算実績は、
一般管理費90.9%、事業費92.9%

【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

Ⅱ－2. ①中期目標期間を見通した経費節減(1)

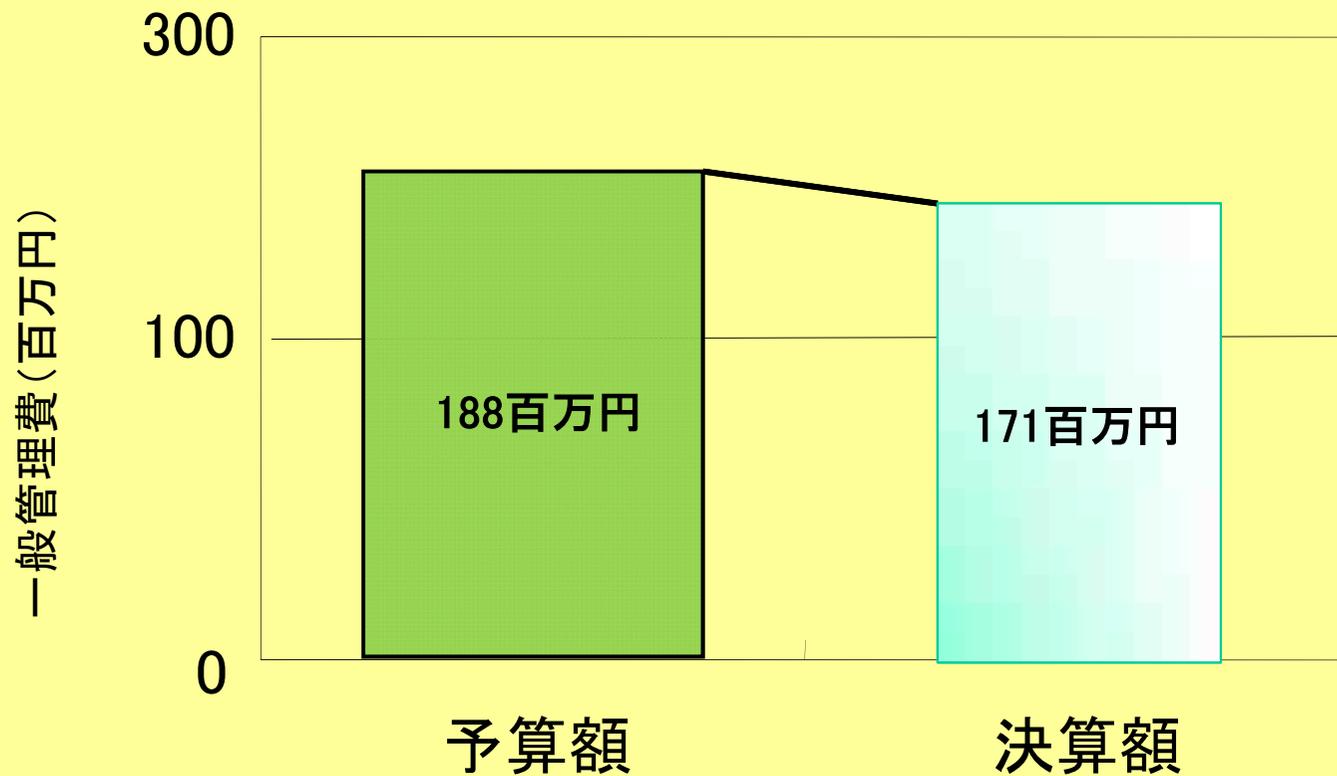
数値目標

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。

一般管理費

平成22年度予算を基準に一定割合(3.99%)を削減し各年度予算を策定。

一般管理費における26年度の予算額及び決算額の比較



決算額は予算額に比べ90.9%となり、9.1%減

Ⅱ－2. ①中期目標期間を見通した経費節減(2)

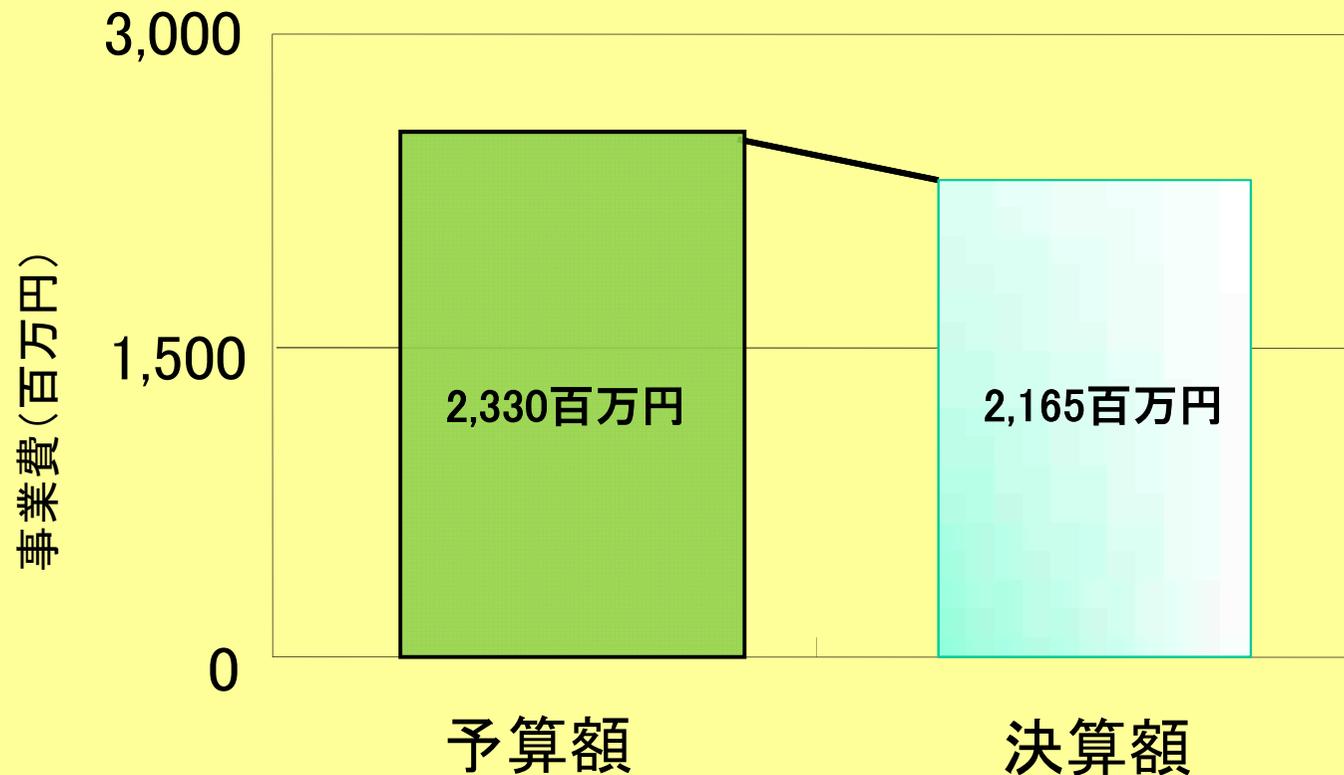
数値目標

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。

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)。

業務費における26年度予算額及び決算額の比較



決算額は予算額に比べ92.9%となり7.1%削減

II-2. ②人件費の抑制(1)総人件費改革への取組

数値
目標

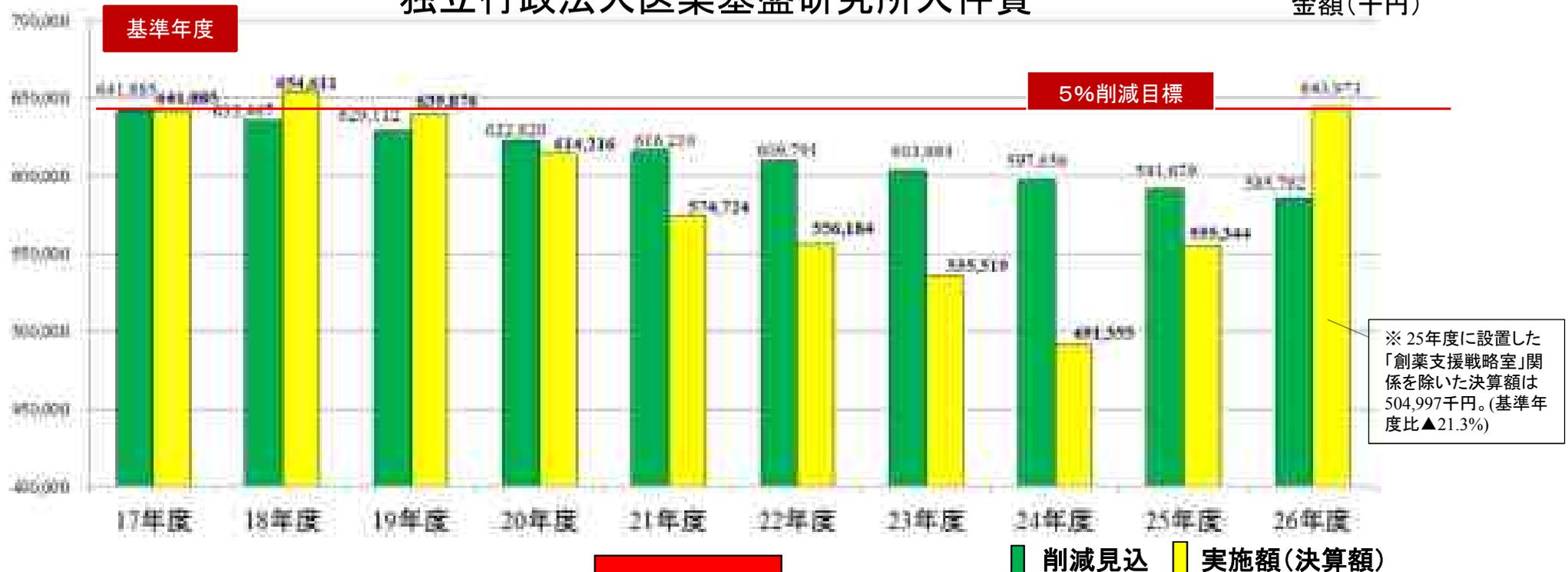
平成17年度基準額と比較して平成22年度実績において5%以上の削減

<平成26年度実績>
支給総額は基準年度と比較して0.3%の増加
※創薬支援戦略室の設置による影響

平成17年度決算額(641,885千円)
↓2,088千円の増
平成26年度決算額(643,973千円)

独立行政法人医薬基盤研究所人件費

金額(千円)



平成25年度に設置した創薬支援戦略室関係の人員費が増加したため、平成26年度の決算額は基準年度を上回る結果となった。なお、前年度からの大幅増は、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の終了による影響等によるものである。

*「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)

Ⅱ－2. ②人件費の抑制(2)適正な給与水準

評価の
視点

①国家公務員と比較して適正な給与水準の設定 ②ラスパイレス指数の検証

給与水準<平成26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、国家公務員を100として比較すると、
对国家公務員(行政職(一)) 115.3 (研究職) 93.7 となっている。

☆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

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人件費を抑制
- ・非常勤職員等はラスパイレス指数の対象外管理職の割合が高くなり、ラスパイレス指数が上昇

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

職員が受けている地域手当の支給割合が高いこと

ラスパイレス指数の変動が大

事務職員31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)
- ・非常勤職員の活用により、管理職の割合が多くなる。

→人事異動にともなう対象者の変更による指数の変動が大

* 行政職俸給表(一)141,574人(「平成26年12月 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

Ⅲ－1. 財務内容の改善

Ⅳ－1. 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

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

一般管理費

事業費
(競争的資金を除く)

数値
目標

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。

数値
目標

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。

22年度予算

26年度計画

26年度予算

26年度決算

△15.0%

△9.1%

224百万円

191百万円

188百万円

171百万円

22年度予算

26年度計画

26年度予算

26年度決算

△6.2%

△7.1%

2,523百万円

2,367百万円

2,330百万円

2,165百万円

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

評価の 視点

競争的研究資金、受託研究等の獲得に向けた取組みを積極的に行うことにより、自己収入の確保が適切に行われているか。

| 区分 | 平成22年度 | | 平成23年度 | | 平成24年度 | | 平成25年度 | | 平成26年度 | |
|---------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| | 件数 | 金額(千円) |
| 厚生労働科学研究費補助金 | 48 | 1,345,572 | 43 | 1,192,365 | 47 | 1,279,792 | 52 | 1,045,789 | 45 | 995,685 |
| うち主任研究者分 | 17 | 1,286,672 | 17 | 1,159,555 | 19 | 1,213,930 | 19 | 987,739 | 16 | 942,760 |
| 厚生労働科学研究費委託費 | | | | | | | | | 14 | 309,500 |
| うち主任研究者分 | | | | | | | | | 5 | 277,500 |
| 文部科学研究費補助金 | 54 | 98,727 | 54 | 110,317 | 48 | 121,851 | 46 | 124,559 | 64 | 167,103 |
| うち主任研究者分 | 35 | 93,562 | 38 | 99,586 | 38 | 113,271 | 36 | 117,019 | 44 | 153,730 |
| 共同研究費 | 28 | 333,282 | 29 | 327,205 | 37 | 269,405 | 37 | 246,247 | 46 | 210,311 |
| 産業技術研究助成事業費 | 1 | 15,600 | 1 | 5,330 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神神経疾患研究委託費 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヒューマンサイエンス振興財団受託研究費 | 3 | 39,700 | 3 | 36,000 | 6 | 78,000 | 3 | 49,000 | 0 | 0 |
| その他受託研究費 | 13 | 184,874 | 16 | 305,586 | 19 | 172,463 | 20 | 217,469 | 20 | 1,306,781 |
| 奨励寄付金 | 5 | 19,000 | 9 | 15,885 | 9 | 20,130 | 9 | 17,800 | 4 | 46,500 |
| 合 計 | | 2,036,755 | | 1,992,688 | | 1,941,641 | | 1,700,864 | | 3,035,880 |

○厚生労働科学研究費補助金、共同研究費が減少したものの文部科学研究費補助金、受託研究費が増加したため、全体では前年度と比較して約1,336百万円の増加となった。

○厚生労働科学研究費補助金及び文部科学研究費補助金については外部研究資金として取り扱っていない。ただし、間接経費については財務諸表で管理し、外部研究資金として取り扱っている。

利益剰余金の発生要因

評価の 視点

利益剰余金が計上されている場合、国民生活及び社会経済の安定等の公共上の見地から実施されていることが必要な業務を遂行するという法人の性格に照らし過大な利益となっていないかについて評価が行われているか。(政・独委評価の視点)

開発振興勘定

26年当期未処分利益 約25億5千万円

(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
- 中期目標期間の最終年度であり、運営費交付金債務の残高の全額につき、収益化されたもの

26年度末積立金 約10億5千万円

(発生要因)

- 前年度未処分利益を厚生労働大臣の承認により積立金へ振替えたもの
→積立金については、次期中期目標期間における業務の財源として厚生労働大臣の承認を受けた額を除いた残余の額について、中期目標期間終了後に国庫納付する

(1) 人事に関する事項

評価の
視点

- 適切な研修の実施
- 適切な人事評価、適正な人事配置
- 有能な人材を求めるための工夫
- 適切な人事管理(製薬企業等との関係)

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26年度 19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26年度 8回）
- ・他機関開催のセミナーへの参加（平成26年度 9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
- ・専門家によるメンタルヘルス研修（管理者及び一般職員向け）を実施
- ・研究に従事する職員を対象とした研究者倫理に関するコンプライアンス研修を実施

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25年度の業績評価を踏まえ、平成26年度賞与において反映

適正な人事配置

- ・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。

職員の採用状況

評価の
視点

公募による採用選考等有能な人材を広く求めるための適切な工夫を行っているか。

○人事委員会による中立・公正な選考

・研究員の採用

任期付研究員の採用

研究員 2名 を採用



(2) セキュリティの確保

評価の 視点

事務室の入退室に係る管理体制が強化されているか。情報システムに係るセキュリティの確保が図られているか。

1. IDカードによる入退室管理システムの運用

- ・ IDカードによる入退室管理を周知徹底し、また、高度なセキュリティを必要とするR I 区域及びE S 細胞室については入退出者を限定するなど管理の強化を図った。
- ・ 監視カメラ30台による所内への出入り等の監視。

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

評価の 視点

施設及び設備に関する計画の実施状況はどのようなものか。

- ・ 薬用植物資源研究センター一筑波研究部和歌山圃場については、土地建物等を不要財産として現物による国庫納付するため、関係部局と協議を進めた。