

平成21年度業務実績 説明用資料

目次

(21年度業務実績報告)

独立行政法人医薬基盤研究所事業体系図・・・・・・・・・・1

Part 1. 業務運営の効率化、国民に対して提供するサービス

その他の業務の質の向上（全体的事項）・・・3

Part 2. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上（個別的事項） 1

（基盤的技術研究、生物資源研究）・・・33

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

（研究開発振興）・・・・・・・・・・・・・・102

Part 4. 財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項・・・・・・・・・・・・・・132



独立行政法人 医薬基盤研究所

独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図



- ・ 大学等の基礎研究と企業の新薬開発の間を結ぶ橋渡し研究
- ・ 複数の製品で活用できる基盤的な技術の開発
- ・ 安全性を確保しながら、難病患者等の切実な要望に応じて、画期的な創薬に向けた基盤的研究

基盤的技術研究 (Part2参照)

研究所自らが、創薬に向けた基盤的研究を実施

生物資源研究 (Part2参照)

創薬研究に不可欠な生物資源の資源化と提供

研究開発振興 (Part3参照)

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

適切な業務運営のための組織・予算 (Part1,4参照)

効率化係数による削減と業務改善の取組

【現状と課題】

- ・ 新薬開発には長期間(20年くらい)・巨額の投資が必要。しかも、成功率は低い(0.005%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

医薬品安全性予測のための毒性学的ゲノム研究【S】
・世界最大規模の毒性評価を予測するデータベースを完成・拡充
・産学官連携活動の好事例として、日本学術会議会長賞を受賞

薬用植物【S】
・日本で唯一の特徴を有する薬用植物データベースを整備して、ホームページで公開を開始

霊長類【S】
・日本で唯一の医学実験用霊長類センターとして、高品質研究用カニクイザルを年間321頭供給

利用しやすい資金の提供【S】
・22年度の新規プロジェクトの公募に関して、公募締切から採択決定までの期間は3.77ヶ月(中期計画の目標0.5ヶ月を大幅に上回る0.76ヶ月の短縮を達成した)

承継業務の適正な実施【A】
・繰越欠損金解消に向けて、各出資法人に対する指導・助言を行うなど、承継業務に係る収益最大化のための措置を講じた。

機動的かつ効率的な業務運営【A】
・平成17年度～21年度予算に対して実績は、一般管理費96.1%、事業費98.2%
・支出の点検と業務改善の取組を行うため、「支出プロジェクトチーム」を設置し、また、職員等からアイデアを広く求めるため、「業務改善目安箱」を設置した。

基盤的技術研究

ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質解析研究、疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発【S】

- ・独自の抗体プロテオミクス技術により見出した乳がん関連分子が、有効な治療法がない難治性のトリプルネガティブ乳がんの新規創薬標的になりうることを世界に先駆けて見出した。
- ・HCVの複製機構の解明やたんぱく質総合作用部位の高精度な予測方法を確立した。

新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究、新世代抗体産生基盤研究【S】

- ・水痘ウイルス・ムンプスウイルスに対する多価ワクチンの開発、ナノ粒子の新規アジュバントの探索を推進した。
- ・SOCS-1 siRNAのアジュバント機能及びSOCS-1,SOCS-3アデノウイルスベクターの悪性胸膜中皮腫治療効果を世界に先駆けて明らかにした。

遺伝子導入技術の開発とその応用【S】

- ・機能性に優れた次世代アデノウイルスベクター(Ad)による遺伝子導入技術の開発と性能評価を実施し、新規機能を有するAdベクターの開発、がん治療法に向けたAd封入キャリア細胞の作製、幹細胞からの高効率な肝細胞への分化誘導法の開発等の多岐に及ぶ幹細胞研究を実施した。
- ・Ad由来の小分子RNA(VA-RNA)が、自然免疫誘導に関与していることを世界で初めて明らかにした。

生物資源研究

生物資源(遺伝子・培養細胞・実験用小動物)【A】

- ・ヒトiPS細胞の研究機関及び民間企業への分譲制度を京都大学に続いて立ち上げた。
- ・細胞品質管理として、「マルチプレックスリアルタイムPCR法」を用いて、世界で初めて多種類(19種)のウイルスを対象に検査を行った。

薬用植物【S】

- ・シャクヤクやカンゾウ、ハトムギなど様々な新品種を開発して、種苗登録申請を行った。

霊長類【S】

- ・世界で初めてヒト由来の遺伝子導入は行わず、全てカニクイザル遺伝子を用いたiPS細胞の樹立に成功した。

研究開発振興

国民の治療上の要請に即した研究開発の振興による国民保健の向上【S】

- ・基礎研究推進事業の採択プロジェクトの成果を活用し、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、平成21年5月に医療機器として薬事法の承認が取得された。
- ・希少疾病用医薬品等開発振興事業の活用により、「新生児けいれん」の治療薬(ノーベルバル静注用250mg)、「クローン病」の治療に使う医療機器(アダカラム)が開発、上市され、国民保健の向上に寄与。

知的財産の創出及び製品化の促進【A】

- ・基礎研究推進事業、実用化研究支援事業において、プログラムオフィサー制度の充実により事業の評価管理体制を強化。
- ・基礎研究推進事業においては、中期計画5年間における採択課題1件あたりの特許出願件数の平均が、中期目標期間前5年間の平均と比較して49.2%増加し、目標である10%程度を大きく上回った。
- ・実用化研究支援事業においては、収益が得られた案件を1件確保した。

利用しやすい資金の提供【S】

- ・応募者全員に対して、審査結果(採択の可否、評価委員会におけるコメント、得点)及び応募研究プロジェクト全体の得点分布を通知。

業務運営の効率化、国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上 (全体的事項)

1. 機動的かつ効率的な業務運営
2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等
3. 戦略的事業展開、外部評価
4. 情報公開、成果の普及及びその活用の促進
5. 外部研究者との交流、共同研究の推進、施設及び設備の共用

1. 機動的かつ効率的な業務運営

自己評定A

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、業務の適切な進捗状況管理
- ・国家公務員の再就職ポストの廃止
- ・業務改善への適切な取組

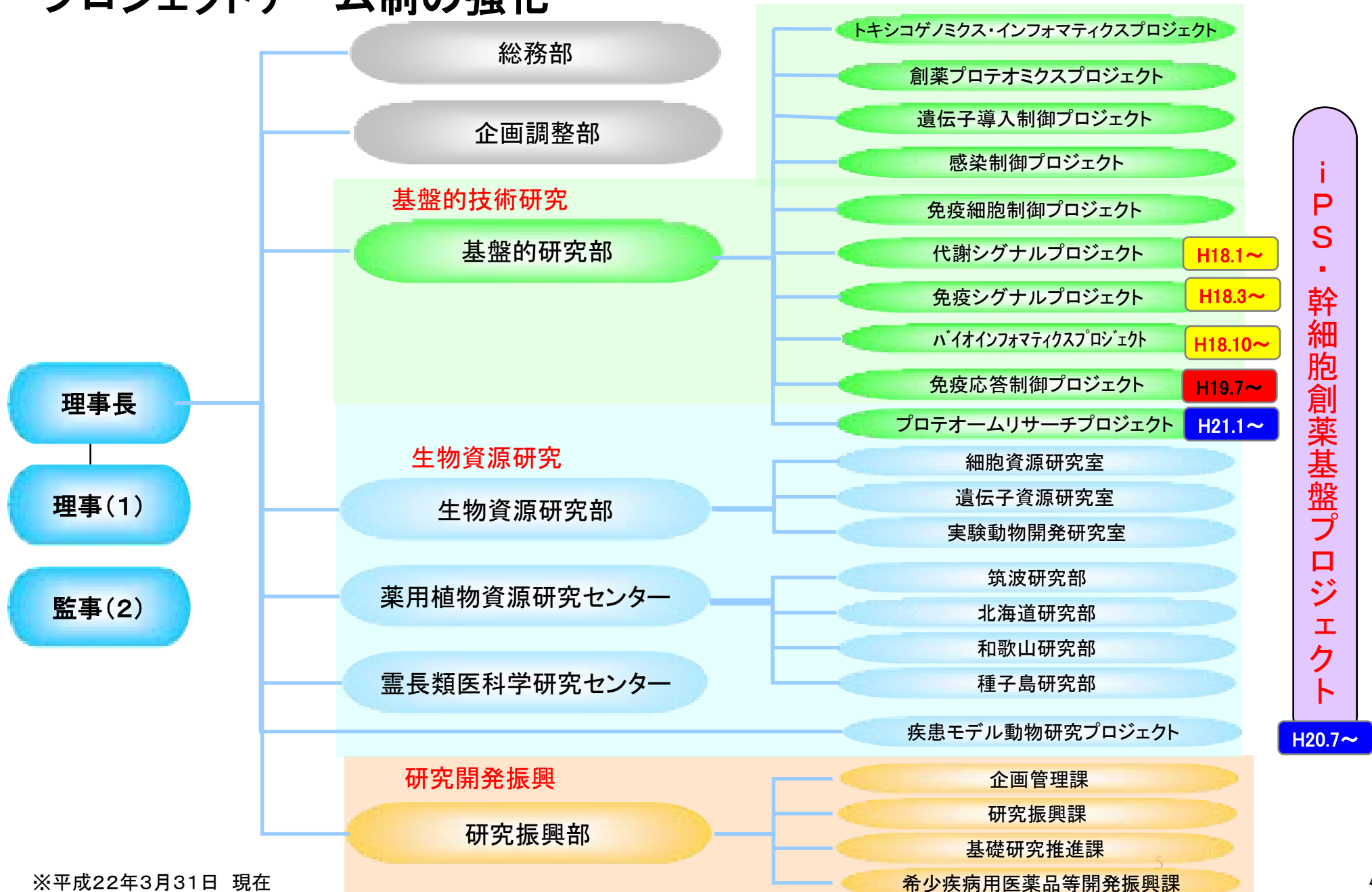
<21年度実績> 業務管理体制の強化、トップマネジメント

- ・「幹部会」(毎月)、「将来構想検討委員会」(年4回)の開催
- ・各種の外部委員会と内部委員会の開催
- ・プロジェクトチーム制による機動的な研究体制
- ・国家公務員OBポストの全廃止(嘱託3名)
- ・「支出点検プロジェクトチーム」の設置

理事長のトップマネジメントによる迅速な業務運営、研究テーマ毎のプロジェクト制の推進、人事の透明化、業務改善の推進

→業務運営について **中期計画を上回る成果達成!**

1. 業務管理体制の強化、トップマネジメント プロジェクトチーム制の強化



i P S ・ 幹細胞創薬基盤プロジェクト **H20.7~**

※平成22年3月31日 現在

1. 業務管理体制の強化、トップマネジメント

医薬基盤研究所の業務

医薬品
産業ビジョン

医療機器
産業ビジョン

I 基盤的研究

医薬品等の開発を行う際に共通的に利用できる技術の開発

革新的医薬品
医療機器創出
のための5ヶ年
戦略

ワクチン
産業ビジョン

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

疾患関連たんぱく質研究

- ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質の解析研究
- 疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発
- 細胞内シグナルに関するたんぱく質の研究
- バイオインフォマティクスに関する研究

免疫・ワクチン研究

- 新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究
- 新世代抗体産生基盤研究
- サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究
- 免疫応答制御に関する研究

iPS

横断的技術研究

遺伝子導入技術開発

iPS

iPS・幹細胞創薬基盤研究

疾患モデル動物研究

II 生物資源研究

医薬品等に関する試験研究に用いるための生物資源の研究

BT
戦略

研究資源バンク (JCRB*)

- 遺伝子 **iPS**
- 細胞 **iPS**
- 小動物

**薬用植物資源
研究センター**

**霊長類医科学
研究センター**

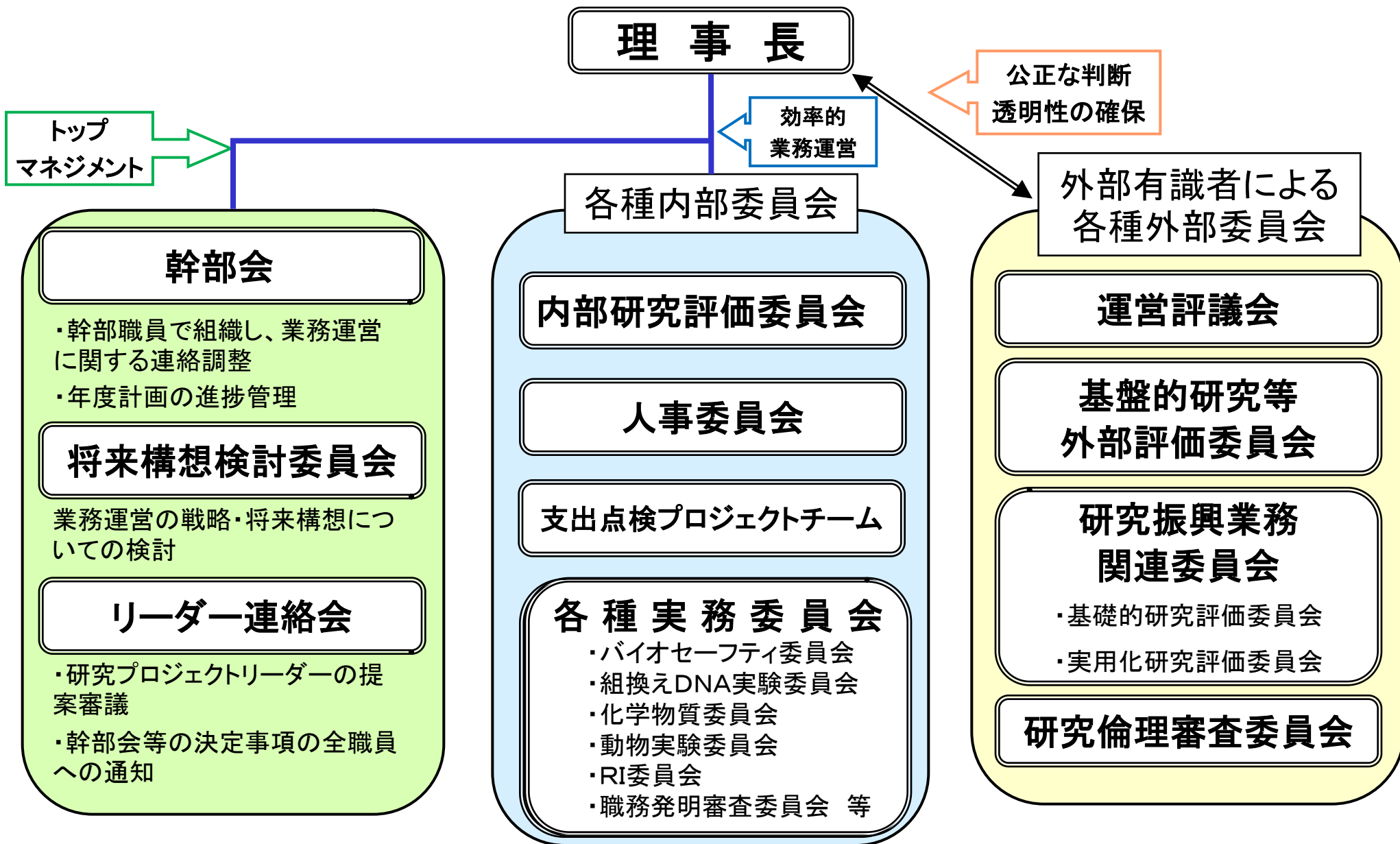
※JCRB: Japanese Collection of Research Bioresources

III 研究開発振興

医薬品等の開発に関する研究の委託と成果の普及
希少疾病用医薬品等の開発振興

- 基礎的研究業務 (基礎研究推進事業)**
→基礎研究の成果を基にした
医薬品・医療機器の開発
- 研究振興業務 (実用化研究支援事業)**
→ベンチャー企業による
医薬品・医療機器の実用化
- 希少疾病用医薬品等
開発振興業務**
→希少疾病用医薬品等の
開発支援

医薬基盤研究所における業務運営体制



1. 目標管理と評価による進行管理の充実

医薬基盤研究所における評価・進行管理

独法評価委員会
(厚労省)

年度計画の
決定

4月 5月 6月 7月 8月 9月 10月 11月 12月 1月 2月 3月 4月 5月 6月 7月 8月

外部評価

運営評議会

・当該年度における運営全般の基本方針を審議

基盤的研究等

外部評価委員会
・外部専門家が研究業績を学術的に評価

運営評議会

・運営全般に係る業務実績や次年度の基本方針を審議

内部評価
(進捗の把握)

内部研究評価委員会

(兼・成果発表会)
・研究業務の把握と内部評価を実施
(対象: 研究部門)

業績報告(幹部会)

・事務業務の年度全体における達成状況の把握を実施
(対象: 事務部門)

個人評価
(人事評価)

(期首)

部門・個人毎に
業務計画・目標の作成

(期末)

自己・上司による評価と
理事長の確認

(検証期間)

改善を要する
点等の検証

2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

自己評定A

①中期目標期間を見通した経費節減

【一般管理費】

- ・16年度予算額にかかる研究開発振興業務について21年度に32.2%削減。
- ・17年度予算額にかかるその他の業務について21年度に15.1%削減。

【業務費】

- ・16年度予算額にかかる研究開発振興業務について21年度に80.7%削減。
- ・17年度予算額にかかるその他の業務について21年度に11.8%削減。

【給与水準】

- ・国家公務員と同一の給与体系(適正な給与水準)

【総人件費改革への取組】

- ・人件費について、平成17年度と比較して10.5%削減。

②社会的・政策的要請への対応

- ・厚生労働科学研究費補助金「生物資源・創薬モデル動物研究推進事業」の実施
- ・「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて - 知っておきたい薬事規制 -」の改訂版、感染症予防ワクチンの臨床試験・非臨床試験のガイドラインの作成
- ・公的研究費の不正使用等の防止
- ・利益相反に関する取組

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

一般管理費

数値目標

16年度予算額にかかる研究開発振興業務について21年度に**15%**削減する。

数値目標

17年度予算額にかかるその他の業務について21年度に**12%**削減する。

事業費

数値目標

16年度予算額にかかる研究開発振興業務について21年度に**5%**削減する。

数値目標

17年度予算額にかかるその他の業務について21年度に**4%**削減する。

中期計画を大幅に上回り達成!

16年度予算

21年度決算



△32.2%

173百万円

17年度予算

21年度決算

1,668百万円

△15.1%

1,417百万円

16年度予算

21年度決算

6,781百万円

△80.7%

1,310百万円

中期計画を大幅に上回り達成!

17年度予算

21年度決算

784百万円

△11.8%

691百万円

給与水準

評価の 視点

平成21年度の事務・技術職員のラスパイレス指数(対国家公務員)を105以内とする。

☆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。

* 行政職6級相当以上の管理職を除いた職員に係るラスパイレス指数は97.5

<平成21年度実績>

当研究所の研究職員及び事務職員の平均給与を、①国家公務員、②他法人をそれぞれ100として比較すると、

①対国家公務員(行政職(一)) 109.0 (研究職員) 94.4

②対他法人(事務・技術職員) 101.9 (研究職員) 93.4

対国家公務員で数値が上回る要因(事務職員)

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

給与改正に準じた
見直しを引き
続き実施、
適正な水準を維持

ラスパイレス指数の変動が大

- ・事務職員27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(13人)かつ管理者の割合が多い。→人事異動による対象者の変更による指数の変動が大。

* 行政職俸給表(一)157,357人(「平成21年度国家公務員給与の概要」)

2. ①中期目標期間を見通した経費節減 総人件費改革への取組

評価の視点

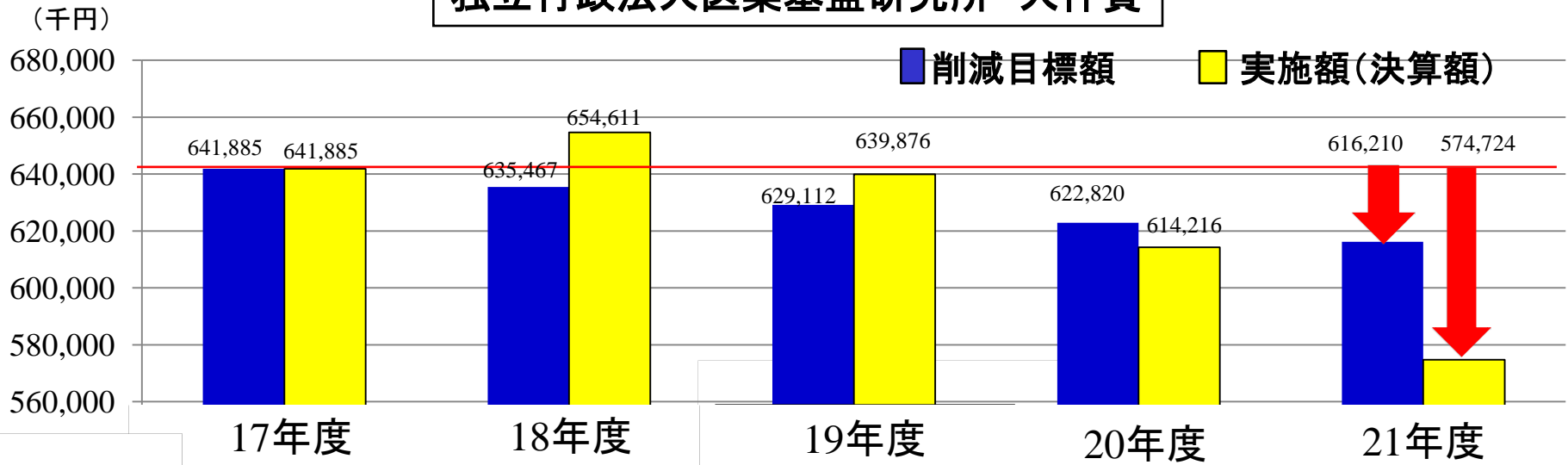
人件費(退職手当及び福利厚生費を除く。)について、平成18年度以降の5年間で5%以上の削減を図ること。このため、現中期目標期間の最終年度(平成21年度)までの間に平成17年度と比べて**4%**以上の削減を行うこと。

<21年度実績>
支給総額は基準年度と比較して**10.5%**の減少

平成17年度決算額(641,885千円)
67,161千円
平成21年度決算額(574,724千円)

減少

独立行政法人医薬基盤研究所 人件費



中期計画で定める目標(4年で4%:641,885千円 → 616,210千円)を大きく上回る削減を達成

中期計画を大幅に上回り達成!

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

2. ②社会的・政策的要請への対応

評価の
視点

医薬品・医療機器の研究開発を促進する観点からの新たな社会的・政策的要請を把握した上で、これに配慮した対応を採っているか。

1. 厚生労働科学研究費補助金 「生物資源・創薬モデル動物研究推進事業」の実施

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

生物資源・創薬モデル動物研究推進事業

推進事業の実施内容

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

基盤研外部の
専門家で作成
する委員会に
より審議し、
案件選定

採択結果

- 外国人研究者招へい事業 2件(応募2件)
- 外国への日本人研究者派遣事業 1件(応募1件)
- 若手研究者育成活用事業 新規1件(応募9件)・継続3件
- 研究成果等普及啓発事業 2件(応募2件)

2. 「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて - 知っておきたい薬事規制 -」(改訂版)を作成 (平成22年2月)

大学・ベンチャー
企業向け



1	はじめに	4
2	新薬の研究開発プロセス	6
3	製剤方法、剤形、試験方法、安定性試験	8
4	非臨床試験	11
5	バイオ医薬品の品質管理、承認申請、安全性	14
6	臨床試験	19
7	医薬品の承認申請に際しての留意点	21
8	その他	22
	リンク集	24

編集者 独立行政法人医薬基盤研究所
編集委員 独立行政法人医薬基盤研究所
監修者 独立行政法人医薬基盤研究所
発行 独立行政法人医薬基盤研究所
発行所 独立行政法人医薬基盤研究所
発行年 2022年2月
発行部数 1,000部
定価 1,500円(税別)
ISBN 978-4-86211-111-1

3. 感染症予防ワクチンの臨床試験・非臨床試験のガイドライン

策定

○「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究」

(平成19~21年度 厚生労働科学研究費補助金 研究代表者:山西弘一 医薬基盤研究所理事長兼研究所長)

⇒研究班によりガイドライン案を作成

⇒厚生労働省が当ガイドライン案をもとに意見募集(平成21年9月)

厚生労働省が「感染症予防ワクチンのための臨床試験ガイドライン」
及び「感染症予防のための非臨床ガイドライン」を策定(平成22年5月)



2. ②社会的・政策的要請への対応

公的研究費の不正使用等の防止

昨年度に引き続き、公的研究費の不正使用等防止に関する体制整備を実施

	研究機関としての取組	資金配分機関としての取組
平成19年度	<p>「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)」(文部科学大臣)に基づいて措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ○公的研究費運営・管理規程の策定 <ul style="list-style-type: none"> ・最高管理責任者・統括責任者等の責任体制 ・通報・相談窓口の設置等内部体制の整備 ○「通報・相談窓口」及び「規程」をホームページで公表 ○所内に対し、リーダー連絡会等において周知徹底 	<ul style="list-style-type: none"> ○上記ガイドラインについて全ての委託研究先に通知
平成20年度	<p>「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)」(文部科学大臣)に基づいて措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ○公的研究費運営・管理規程の策定 <ul style="list-style-type: none"> ・行動規範の策定 ・所内説明会の実施(大阪・筑波、各1回実施) 	<ul style="list-style-type: none"> ○上記ガイドラインについて全ての委託研究先に通知するとともに、契約説明会にてガイドラインの説明を実施
平成21年度	<p>「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)」(文部科学大臣)に基づいて措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ○所内内部規程や窓口を引き続きホームページで公表・周知 	<ul style="list-style-type: none"> ○上記ガイドラインについて全ての委託研究先に通知するとともに、契約説明会にてガイドラインの説明を実施

利益相反に関する取組

厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針

(平成 20年3月 厚生労働省厚生科学課長決定)

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

医薬基盤研究所における利益相反への取組

- ・プロジェクトリーダー会議において利益相反について議論
- ・「医薬基盤研究所利益相反管理規程」を制定
- ・厚労及び文科科研費等の主任研究者は申告書を作成の上提出
- ・医薬基盤研究所利益相反委員会の設置
- ・平成21年11月に利益相反委員会を開催し、医薬基盤研究所について問題ないことをご確認いただいた。

厚生労働科学研究費に加え、文部科学省、JST等全ての公的研究費が対象

- ①基盤研のプロジェクトが**第8回産学官連携功労者表彰(日本学術会議会長賞)**受賞。
- ②スーパー特区研究の推進(ワクチン、iPS)
- ③新たな取組みの推進
 - ・難病研究資源バンク事業の採択
- ④業務運営全般に関する外部評価の実施
 - ・運営評議会による業務運営の改善
- ⑤研究業務の外部評価の実施、競争的資金の獲得
 - ・「基盤的研究等外部評価委員会」による研究業務評価
- ⑥研究振興業務における公募課題の外部評価の実施
- ⑦研究所内の各部門間での連携
 - ・所内横断的技術共同研究の推進
 - ・所内における研究情報の交換・共有の促進

3. ①日本学術会長賞受賞

基盤研のプロジェクトが内閣府の第8回産学官連携功労者表彰 (日本学術会議会長賞) **受賞**

「大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した新規安全性バイオマーカーの開発」

日本学術会議会長賞

受賞式:平成22年6月5日(土)

「大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した新規安全性バイオマーカーの開発」

- 国立医薬品食品衛生研究所 副所長 **大野 泰雄**
- (独)医薬基盤研究所創薬基盤研究部プロジェクトリーダー
同志社女子大学薬学部 学部長・教授 **漆谷 徹郎**
- **TGP2プロジェクト参加企業13社**
 - アステラス製薬(株)
 - 住友化学(株)
 - エーザイ(株)
 - 第一三共(株)
 - 大塚製薬(株)
 - 大日本住友製薬(株)
 - 小野薬品工業(株)
 - 武田薬品工業(株)
 - キッセイ薬品工業(株)
 - 田辺三菱製薬(株)
 - (株)三和化学研究所
 - 中外製薬(株)
 - 塩野義製薬(株)

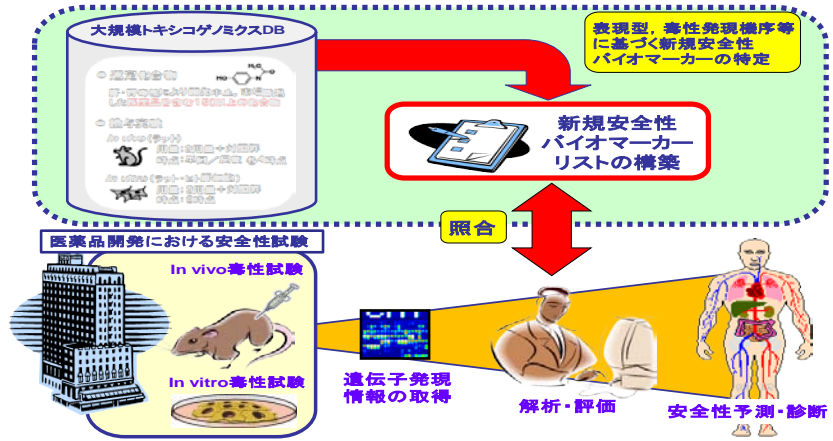
事例の概要

- 平成14～18年度に実施した第1期プロジェクトにおいて、大規模かつ良質な世界トップレベルのトキシコゲノミクスデータベースを構築
- 平成19年度より5か年計画で開始した第2期プロジェクト(TGP2)では、大規模データベースとインフォマティクス技術を活用することにより、これまでに安全性バイオマーカー候補36個の抽出を完了
- 現在、上記安全性バイオマーカー候補のうち、少なくとも非臨床探索レベルで応用可能なマーカーを10個、さらにこの中からヒトでの肝障害予測・診断への応用が期待できる安全性バイオマーカーを2個特定

補足 TGP2; トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

具体的成果

1. 技術への貢献
 - ・大規模データベースを用いたバイオマーカー探索手法の確立
 - ・上記手法を用いて、非臨床探索レベルで応用可能なマーカー(10個)、さらにこの中からヒトでの肝障害予測・診断への応用が期待できる安全性バイオマーカー(2個)を特定
2. 市場への貢献
 - ・より安全性の高い医薬品の開発、及び医薬品開発の期間短縮・コスト削減への貢献
3. 社会(地域を含む)への貢献
 - ・新薬の開発を待ちわびる医療現場に対する貢献
4. 連携体制の特長・波及効果
 - ・多くの製薬企業が参加している強みを生かし、幅広いアイデアを共有し、医薬品開発現場のニーズに合わせた研究を推進
 - ・研究活動で得られたノウハウは、いち早く、プロジェクト参加製薬企業と共有し、研究活動に反映



3. ②スーパー特区研究の推進

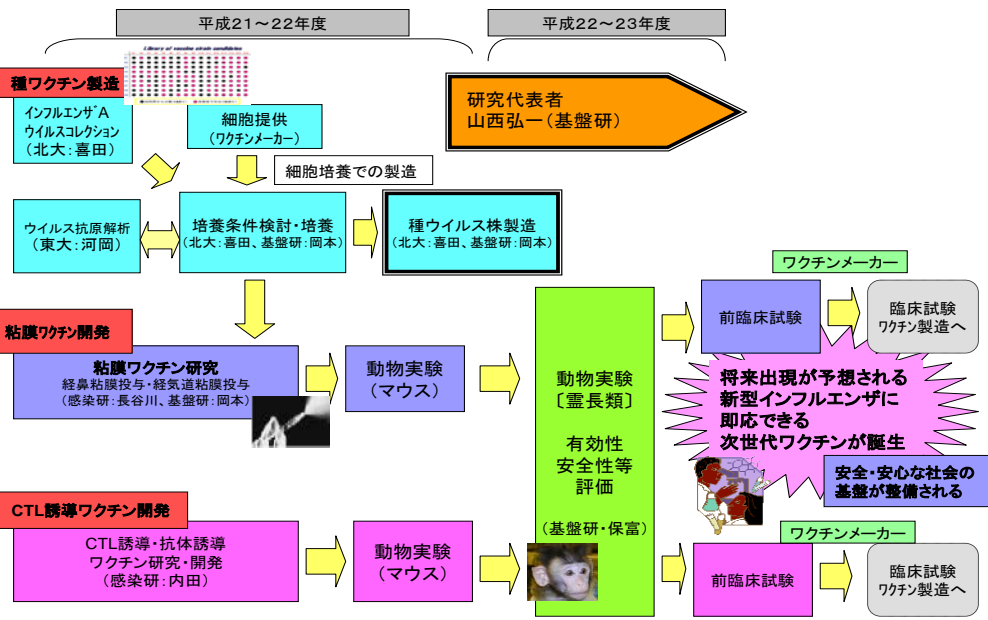
評価の視点 研究所内の意見を吸収し、事業の重点化、研究資源の戦略的配分、研究テーマの再編・改廃等が行われているか。

スーパー特区研究の推進①

次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト

次世代新型インフルエンザワクチン開発研究がスーパー特区対象公募で採択(平成21年9月) (厚生労働科学研究費補助金)

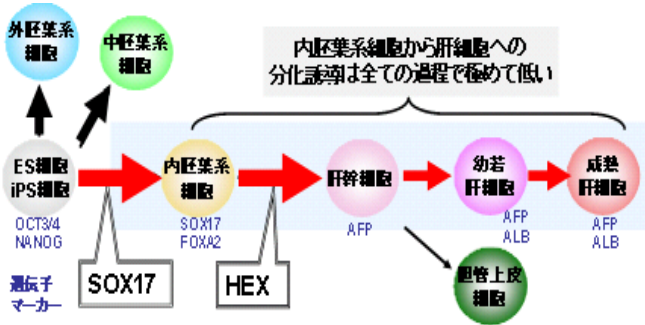
研究課題: 将来出現が予想される新型インフルエンザに即応できる次世代ワクチンの臨床応用に向けた研究



スーパー特区研究の推進②

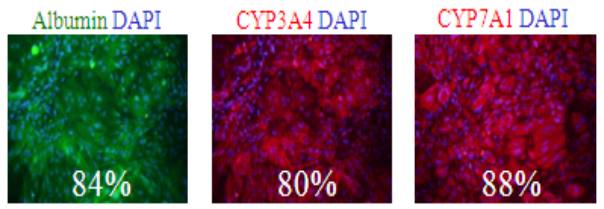
ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築

研究課題: 改良型アデノウイルスベクターによるiPS細胞等から肝細胞への分化誘導



改良型Adベクターにより造血幹細胞、間葉系幹細胞、ES細胞、iPS細胞への高効率遺伝子導入が可能!

アルブミン、薬剤代謝酵素陽性細胞の出現



Adベクターは、(1)染色体への遺伝子挿入がないこと、(2)一過性の遺伝子発現を示すこと、(3)100%の効率で遺伝子導入できることから、“細胞分化の方向付け”を行う目的には最適なツール

発生段階を模倣した遺伝子発現の制御が可能!

ES細胞やiPS細胞、間葉系幹細胞から骨芽細胞や脂肪細胞への高効率分化制御に成功

K. Kawabata et al., Mol. Ther. (2005)

K. Tashiro et al., J. Gene Med. (2008)

K. Tashiro et al., BBRG. (2009)

K. Tashiro et al., Stem. Cells (2008)

初代培養肝細胞と同等の薬物代謝酵素活性を有するヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞の作製に成功!

3. ③新たな取組みの推進

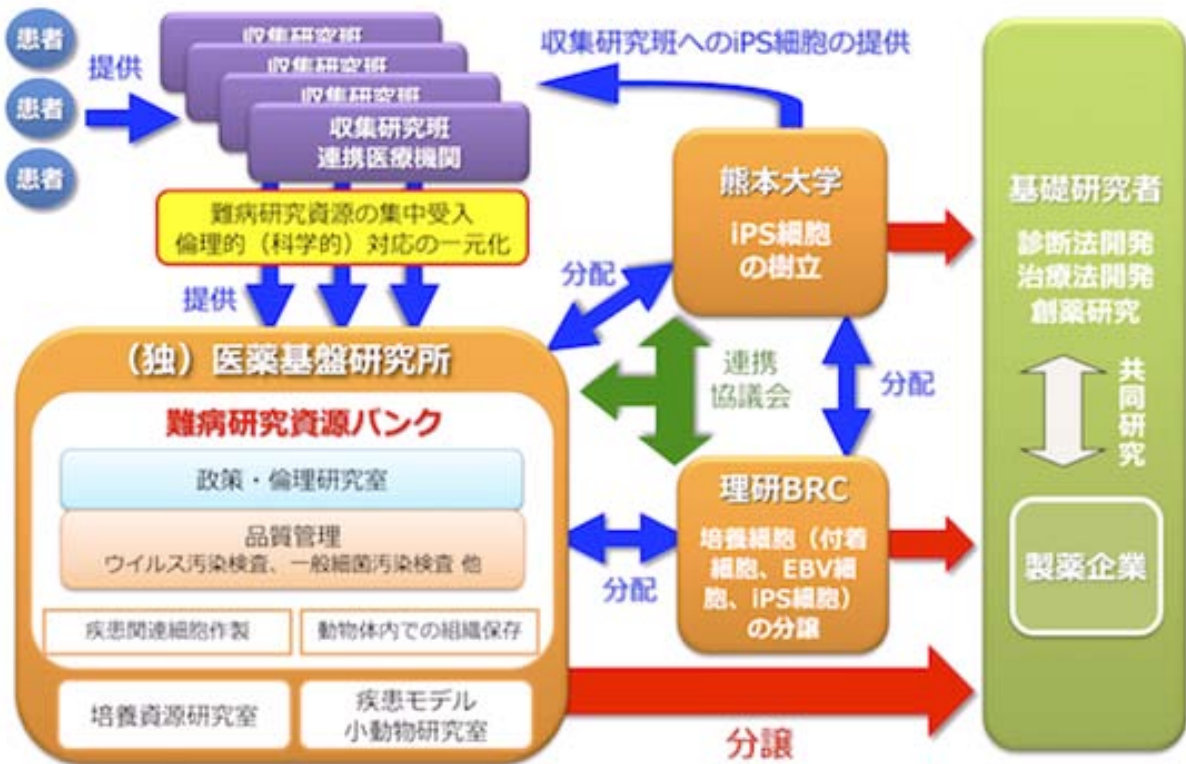
「難病研究資源バンク事業」に採択(平成21年6月)
 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業)

医薬基盤研究所が、難病研究資源バンクの中で中心的な役割を担う。

難病研究資源バンク
 難病バンク



もっとひろがれ、あしたのために



医薬基盤研究所における外部評価の実施

評価の
視点

研究所内外の意見を吸収し、事業の重点化、研究資源の戦略的配分、研究テーマの再編・改廃等が行われているか。

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: 15名 (研究機関、医薬品・医療機器団体、消費者、患者団体等)

研究所が自ら行う研究業務の評価

平成19年度より分科会を設置

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: 19名 (学識経験者、製薬団体等)

評価結果: 参考資料

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

研究振興業務における公募研究の評価 (資金配分機関としての評価)

基礎的研究評価委員会

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

実用化研究評価委員会

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

3. ④、⑤、⑥研究業務の外部評価の実施

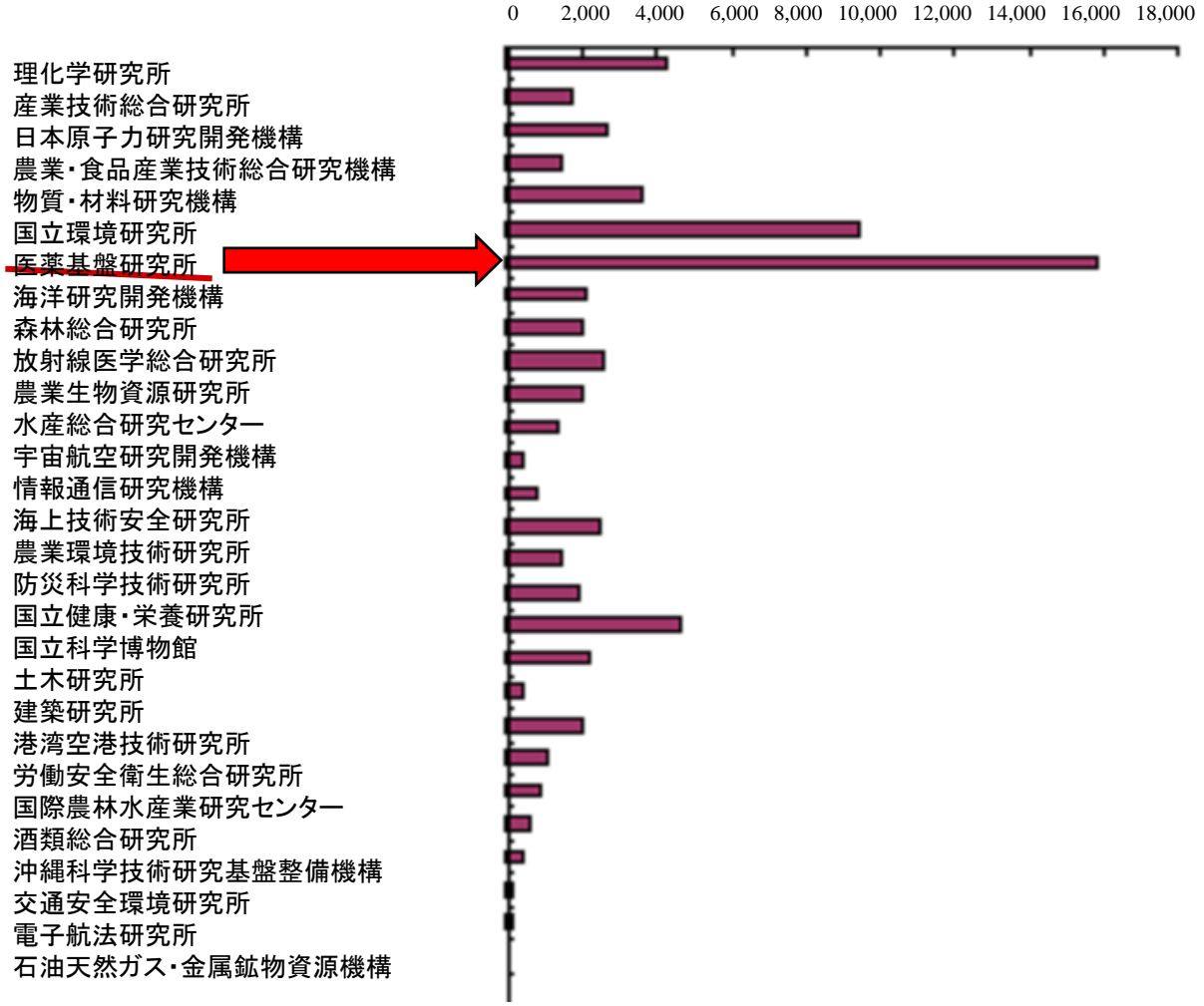
医薬基盤研究所の競争的資金獲得の状況

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。

**研究者1人当たりの
競争的資金の獲得額
2年連続日本一
(平成19、20年度、全独法中)**

**平成20年度実績
約1,580万円/人**



研究者1人あたり「競争的研究資金」の獲得額(千円/人)

総合科学技術会議調査(平成21年12月)

3. ⑦研究所内の各部門間での連携

評価の
視点

研究所内各部門間の連携、異なる研究分野の情報・研究手法等の活用が戦略的な事業の立案・実施に生かされているか。

所内横断的技術共同研究の推進

基盤的研究部門と生物資源研究部門との間で相互の知識、技術、資源を活かした所内共同研究を実施

これまで

平成18年度 3件

平成19年度 2件

平成20年度 5件

平成21年度

7件

iPS細胞を用いた染色体不安定性のメカニズムの解析(プロテオームリサーチプロジェクト&細胞資源研究室)

遺伝子改変マウスを用いたがん関連タンパク質の機能解析(プロテオームリサーチプロジェクト&実験動物開発研究室)

機能性サイトカインの創製を目指したインターフェロン- α 8の立体構造解析(共用機器実験室&創薬プロテオミクスプロジェクト)

インフルエンザ粘膜ワクチン開発のためのサイトカインアジュバンドに関する研究(共用機器実験室&創薬プロテオミクスプロジェクト)

R1指向性アンタゴニストTNF変異体の多発性硬化症治療効果に関する研究(免疫シグナルプロジェクト&創薬プロテオミクスプロジェクト)

ナノマテリアルの体内動態に関する研究(共用機器実験室&創薬プロテオミクスプロジェクト)

悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法開発(免疫シグナルプロジェクト&遺伝子導入制御プロジェクト)

所内連携の更なる進展

合計17件

3. ⑦研究所内の各部門間での連携

所内における研究情報の交換・共有の促進

評価の
視点

研究所内各部門間の連携、異なる研究分野の情報・研究手法等の活用が戦略的な事業の立案・実施に生かされているか。

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」(19年度より実施)

大阪本所に加え、薬用植物資源研究センター及び
霊長類医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21年12月18日

【実施場所】大阪府内

【発表者数】41名

【参加者数】213名(昨年は186名)

(基盤研職員、事務職員を含む)

「定例研究発表会」(21年度より実施)

各研究プロジェクト等における研究の現状、進捗状
況、成果等について研究者が当番制で発表。

6回開催。

【実施日時】平成21年①6月9日 ②7月17日 ③9月4
日 ④10月16日 ⑤11月13日 ⑥平成22年1月8日

【実施場所】大阪本所内

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」(例年実施)

各研究プロジェクト等における21年度の研究成
果・業務実績についてリーダーが説明。

【実施日時】平成22年3月3, 4日

【実施場所】大阪本所内

傍聴者は随時参加可能。

情報チャネルの拡充による
情報交換・共有の強化

「テレビ会議システム」(20年度より導入)

大阪本所と各センター間で使用、内部委員会等に活用

【使用実績】高額機器仕様等検討委員会(平成21年12月実施)



独立行政法人等情報公開法の趣旨に則り、積極的な情報公開が行われているか。

①内部統制の強化

②業務内容・成果の公表

- ・高いホームページアクセス件数
- ・一般公開・講演会の開催等
- ・論文投稿・学会、シンポジウム等での発表
- ・薬用植物資源研究センターで3品種の育成に成功！
「北のはと」「はとろまん」「べにしずか」

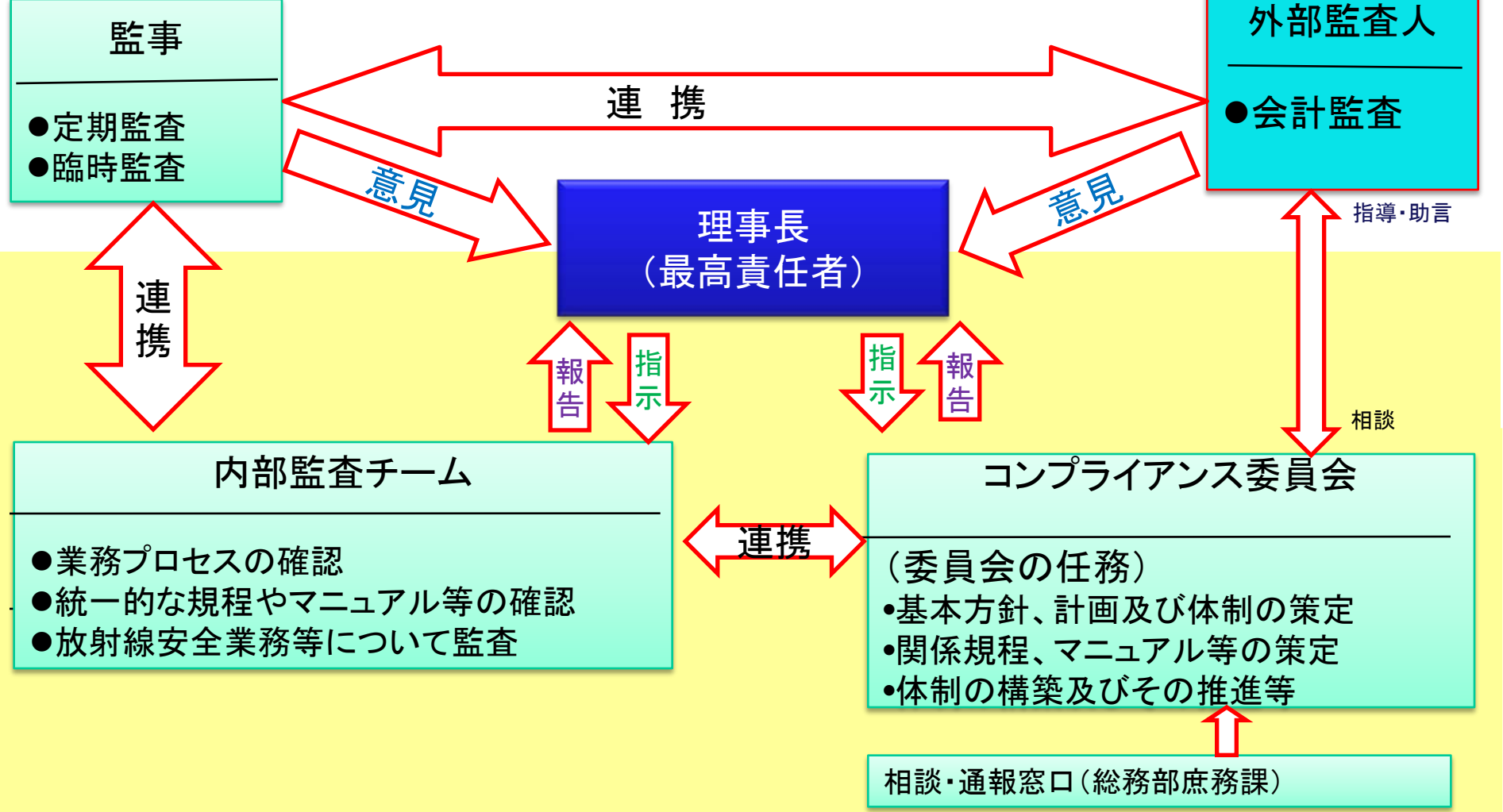
評価の
視点

内部統制(業務の有効性及び効率性、財務報告の信頼性、業務活動に関わる法令等の遵守等に係る取組についての評価が行われているか。(政・独委評価の視点)

内部統制の強化

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

(基盤研の体制)

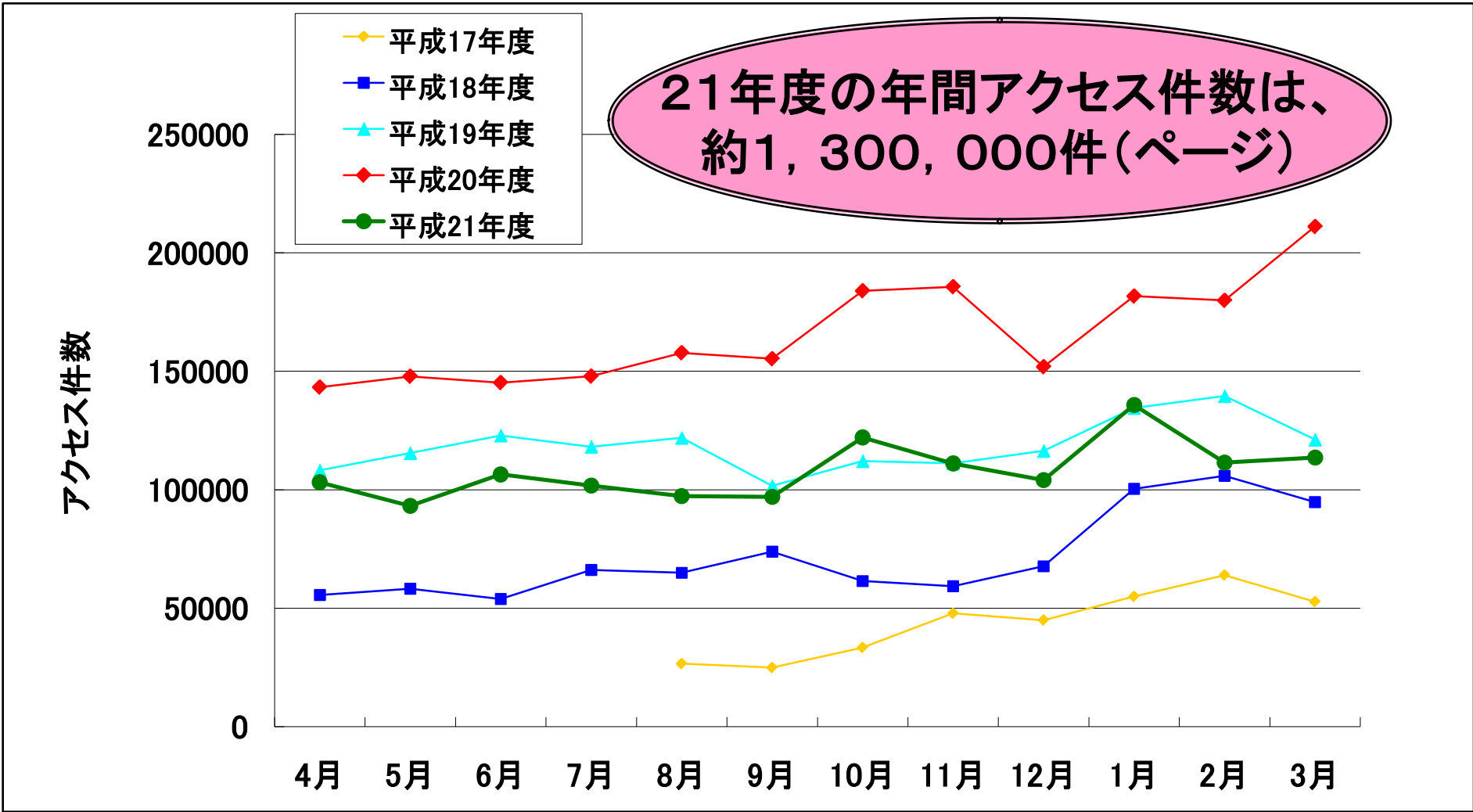


4. ②業務内容・成果の公表

評価の視点 ホームページのアクセス数はどのくらいか。

ホームページアクセス件数の推移

21年度の年間アクセス件数は、約1,300,000件(ページ)



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、参加者の数やその満足度はどの程度か。

○大阪本所一般公開

一般公開・講演会の開催等

地域密着型イベントとしての定着

主な参加型企画

来場者数の経緯

- ・平成17年度 663名
- ・平成18年度 697名
- ・平成19年度 917名
- ・平成20年度 694名
- ・平成21年度 659名

毎年600名以上が来場

彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者(アンケート結果より)

- ・平成17年度 77%
- ・平成18年度 83%
- ・平成19年度 67%
- ・平成20年度 78%
- ・平成21年度 72%

7~8割が、彩都周辺地域居住

彩都地区のイベントとして定着



(このいくらは天然物？人工物？たんぱく質の性質を利用して見分けよう)



(ロボット抽選大会)



(お絵かきで細胞を切ってみよう)



(電気を使ってタンパクを大きさ順に並べてみよう)



(DNAストラップを作ろう！)

○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

→126名が来場(20年度:150名)

○施設見学・視察等の受入

→618名が来場(20年度:842名)

○種子島薬用植物資源研究センター一般公開

→123名が来場(20年度:55名)

(各国政府、自治体、大学、企業など各方面からの視察・見学を積極的に受け入れ、当研究所の事業のPRに努めた。)

○各種学術フォーラムの開催

→4件開催し、のべ701名が来場(20年度:5件、1,999名)

論文投稿、学会・シンポジウム等での発表、特許出願

数値目標 ○基盤的研究及び生物資源研究の研究成果につき、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こと。
○本研究所で単独又は共同で行った研究成果に基づき、本中期目標期間中に本研究所又は共同研究者による特許権25件以上の出願を行うこと。

評価の視点 国際会議、シンポジウム等での口頭発表が国内、海外それぞれにおいてどのくらい行われているか。

論文発表

中期計画：年間査読付論文60報以上を掲載

21年度 査読付論文掲載数※

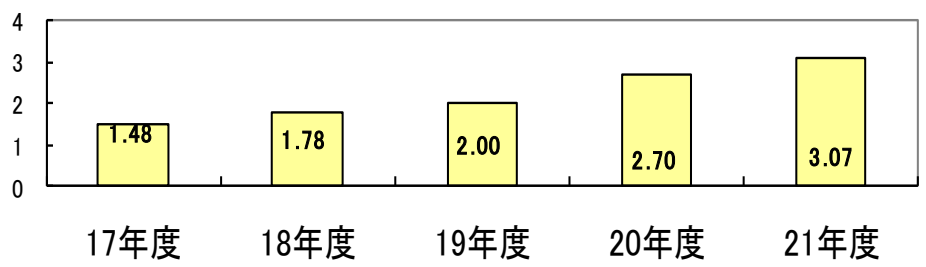
138報 (20年度：127報)

※印刷中・投稿中の論文は含まない。

うち、インパクトファクター2以上の論文：**96報**

(参考) 査読無し論文(総説等)掲載数**54報** (20年度：48報)

【参考】研究員(常勤)一人当たり
査読付論文掲載数



特許出願

中期計画：中期目標期間中に25件以上の出願を行う

・特許出願：**8件** → 17年度からの累計：**34件**

学会発表

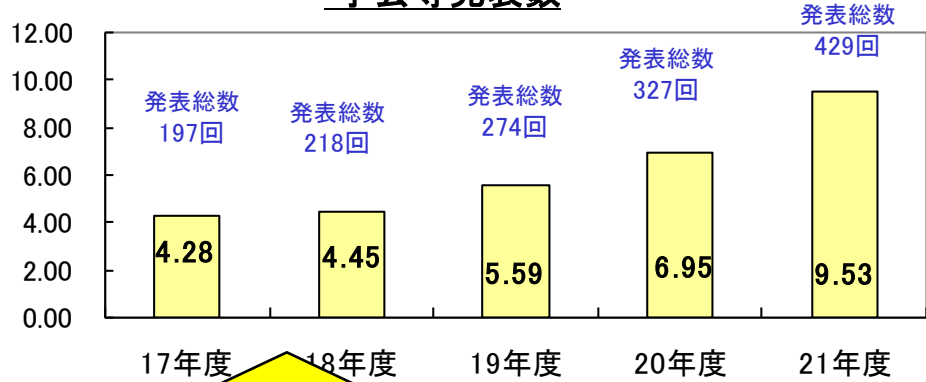
中期計画：口頭発表を国内・海外で積極的に実施

21年度 学会・シンポジウム等発表数※

	発表形式		計
	口頭	ポスター	
国内学会等	183回	140回	323回
国際学会等	28回	78回	106回
計	211回	218回	429回

※実際に学会等の場で発表した件数。連名での発表実績は含まない。

【参考】研究員(常勤)一人当たり
学会等発表数



中期計画を大幅に上回り達成!

3品種の育成に成功！：「北のほと」「はとろまん」「べにしずか」

中期計画達成！

(1)ハトムギ新品種「北のほと」

安全性の高い国内産品であり、大規模機械化栽培の実用化を目指す。

2008年：国産生薬(株)が利用権を有償で取得して商業生産を開始(約8ha)

2009年度の生産・試験栽培

生産栽培(8.8ha)(名寄市1ha, 士別市3ha, 東川町0.5ha, 八雲町4.3ha)

試験栽培(0.6ha)(芽室, 上士幌, 幌加内, 池田)(種子島研究部)

※約9haの規模で実施し、約9tの収穫物が得られた。



(2)ハトムギ新品種「はとろまん」

- ・温暖地向け品種である。
- ・果実および子実(種子)が大きい。
- ・粒重型の高収量品種である。

関東以西の温暖な地域での栽培・普及が期待される。

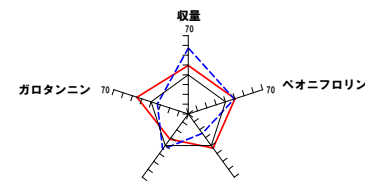


※種子島研究部から種苗登録申請中

(3)シャクヤク新品種「べにしずか」

- ・各種成分含量が高い。
- ・根が白く商品価値が高い。
- ・開花率が低く蕾の除去作業が省力化可能。

※品種登録出願中



5. 外部研究者との交流、共同研究の推進、施設及び設備の共用

自己評定S

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。
- ・周辺大学との連携大学院の取り組みは進捗しているか。

①民間企業等との共同研究等の推進

- ・民間企業複数社のコンソーシアムとの共同研究・受託研究を推進

○「トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト」(14社)

○「プロテオームリサーチプロジェクト」(4社)

○「疾患モデル動物研究プロジェクト」(4社)

②連携大学院の実施

- ・三重大学医学系研究科との協定書に基づいて講座を引き続き実施（累計7講座）

③NMR施設の外部利用状況(15件、合計利用日数29日、うち民間企業2件(成果非公開利用)、5,334,000円の外部利用収入)

④産業界との健全な協力体制の構築

- ・公正性・中立性の観点からの所内審査体制の下、右表のとおり実施。

区分	件数	金額(千円)
共同研究	24	361,239
受託研究	8	186,073
奨励寄附金	10	37,200

5. ①民間企業等との共同研究等との推進

基盤研のプロジェクトが内閣府の第8回産学官連携功労者表彰

(日本学術会議会長賞) **受賞**

「大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した新規安全性バイオマーカーの開発」

日本学術会議会長賞

受賞式:平成22年6月5日(土)

「大規模トキシコゲノミクスデータベースを活用した新規安全性バイオマーカーの開発」

- 国立医薬品食品衛生研究所 副所長 **大野 泰雄**
- (独)医薬基盤研究所創薬基盤研究部プロジェクトリーダー
同志社女子大学薬学部 学部長・教授 **漆谷 徹郎**
- **TGP2プロジェクト参加企業13社**
 - ・アステラス製薬(株)
 - ・住友化学(株)
 - ・エーザイ(株)
 - ・第一三共(株)
 - ・大塚製薬(株)
 - ・大日本住友製薬(株)
 - ・小野薬品工業(株)
 - ・武田薬品工業(株)
 - ・キッセイ薬品工業(株)
 - ・田辺三菱製薬(株)
 - ・(株)三和化学研究所
 - ・中外製薬(株)
 - ・塩野義製薬(株)

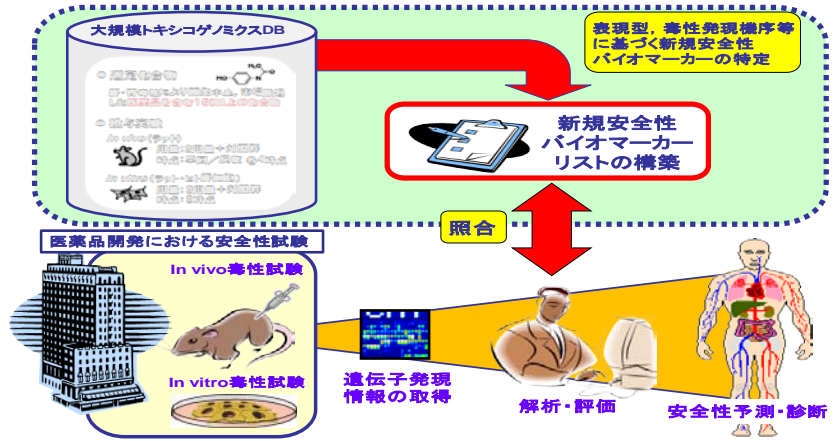
事例の概要

- 平成14～18年度に実施した第1期プロジェクトにおいて、大規模かつ良質な世界トップレベルのトキシコゲノミクスデータベースを構築
- 平成19年度より5か年計画で開始した第2期プロジェクト(TGP2)では、大規模データベースとインフォマティクス技術を活用することにより、これまでに安全性バイオマーカー候補36個の抽出を完了
- 現在、上記安全性バイオマーカー候補のうち、少なくとも非臨床探索レベルで応用可能なマーカーを10個、さらにこの中からヒトでの肝障害予測・診断への応用が期待できる安全性バイオマーカーを2個特定

補足 TGP2; トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

具体的成果

1. 技術への貢献
 - ・大規模データベースを用いたバイオマーカー探索手法の確立
 - ・上記手法を用いて、非臨床探索レベルで応用可能なマーカー(10個)、さらにこの中からヒトでの肝障害予測・診断への応用が期待できる安全性バイオマーカー(2個)を特定
2. 市場への貢献
 - ・より安全性の高い医薬品の開発、及び医薬品開発の期間短縮・コスト削減への貢献
3. 社会(地域を含む)への貢献
 - ・新薬の開発を待ちわびる医療現場に対する貢献
4. 連携体制の特長・波及効果
 - ・多くの製薬企業が参加している強みを生かし、幅広いアイデアを共有し、医薬品開発現場のニーズに合わせた研究を推進
 - ・研究活動で得られたノウハウは、いち早く、プロジェクト参加製薬企業と共有し、研究活動に反映



5. ③NMR施設の外部利用状況

800MHz NMR(核磁気共鳴)施設の外部利用

たんぱく質などの生体高分子等の構造や性質を調べるための分析装置として、高磁場(800MHz)核磁気共鳴(NMR)施設の外部利用を平成20年度4月より開始

平成21年度利用実績

計 15件29日間[※]

内、民間企業2件(すべて成果非公開利用)

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



NMR棟



800MHz NMR(核磁気共鳴)

NMRについて、以下の3項目を柱に解析技術を中心に確立し、創薬研究を推進

①蛋白質NMR

大腸菌による発現精製系を確立し、各種NMR測定を実施。そのデータを用いて、インターフェロン γ 蛋白質の構造計算を行い、良好な構造を得た。

②LC-NMR/MS

主に外部企業利用者が利用しやすい装置及び利用環境を整備。

③NMRメタボリック・プロファイリング

他検体マウス尿をNMR測定できるシステムを構築し、メタボリックプロファイリングを行うための解析技術を導入。

1. 基盤的技術研究

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

2. 生物資源研究

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

評価シート 6

1. 基盤的技術研究 (1) 医薬品安全予測のための毒性学的ゲノム研究

自己評定S

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトの概要

新たな医薬品安全性評価手法の開発, 新薬開発の効率化・加速化に向けて

探索研究

非臨床試験
動物臨床試験
ヒト承認
申請

新医薬品

毒性スクリーニングに活用

非臨床試験・臨床試験における質の高い
安全性予測/診断が可能に!

トキシコゲノミクスプロジェクト

期間 2002.4 ~ 2007.3

官民共同研究

医薬基盤研究所 + 国立医薬品食品衛生研究所
製薬企業15社

創薬研究の初期段階の効率化

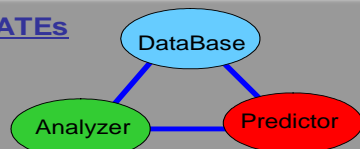
⇒ 参加企業で運用開始

・150化合物の毒性データ・遺伝子発現データを取得
品質・データ量で世界最大規模

・TG-GATEsを開発

Database(データベース), Analyzer(解析),
Predictor(安全性予測)

TG-GATEs



創薬研究の初期段階で利用

- ・毒性類似化合物の予測
- ・医薬品候補化合物のランク付け
- ・毒性メカニズム解析

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

非臨床試験・臨床試験の効率化

研究概要

安全性バイオマーカーの探索と応用

・インフォマティクスを駆使した
安全性バイオマーカーの開発

- ・血液のトランスクリプトーム研究
- ・ヒトin vitro安全性評価系の構築

レギュラトリーサイエンスの基盤形成

- ・遺伝子発現解析のパリテーション・ガイドライン

- ・研究開発期間の短縮・コスト削減
- ・より安全性の高い医薬品の開発



プロジェクトの成果に対して
第8回「産学官連携功労者表彰」
日本学術会議会長賞受賞!!

参加機関

- (独) 医薬基盤研究所
- 国立医薬品食品衛生研究所
- 参加製薬企業13社
 - ・ アステラス製薬(株)
 - ・ エーザイ(株)
 - ・ 大塚製薬(株)
 - ・ 小野薬品工業(株)
 - ・ キッセイ薬品工業(株)
 - ・ (株)三和化学研究所
 - ・ 塩野義製薬(株)
 - ・ 住友化学(株)
 - ・ 第一三共(株)
 - ・ 大日本住友製薬(株)
 - ・ 武田薬品工業(株)
 - ・ 田辺三菱製薬(株)
 - ・ 中外製薬(株)

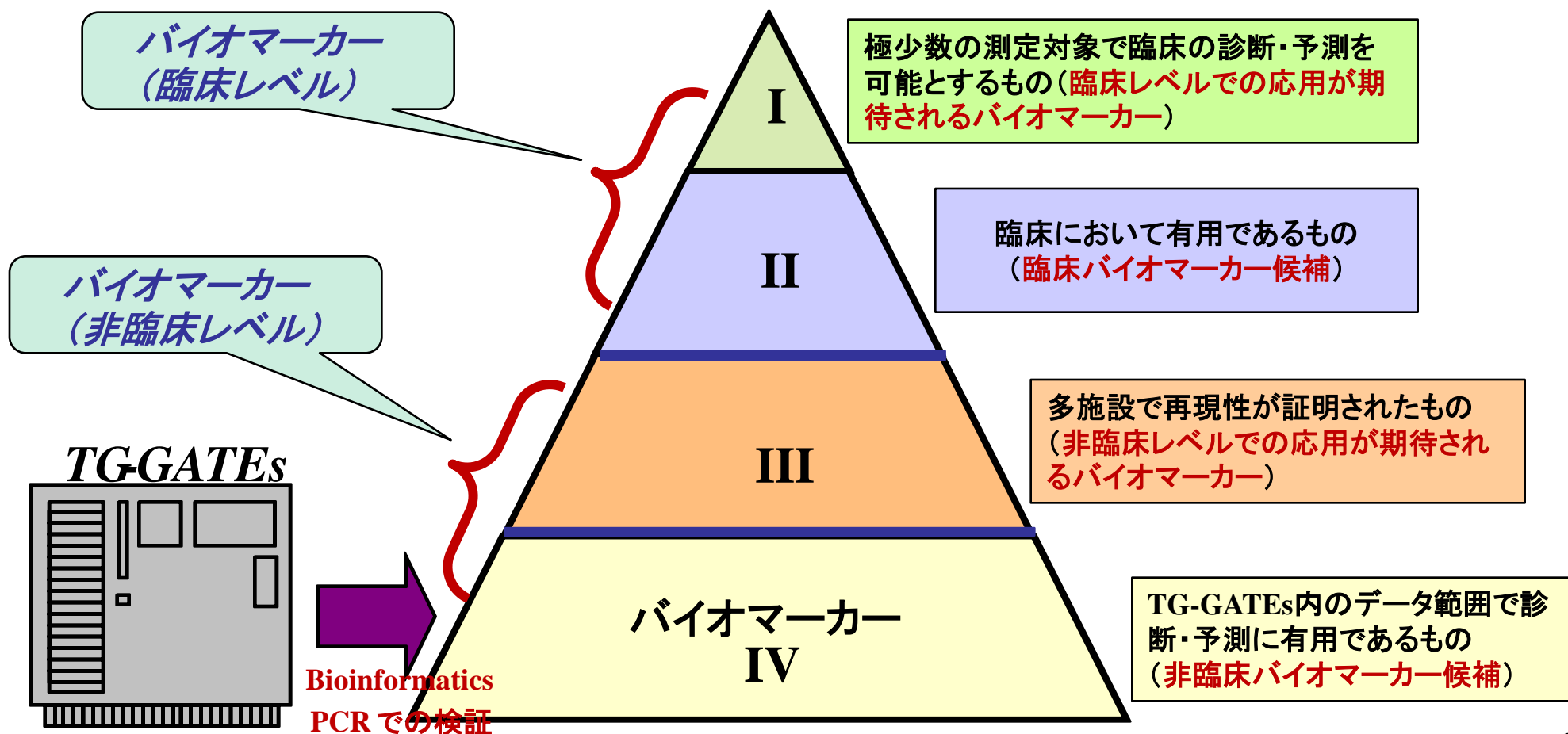
主要製薬
企業が
全て参加

医薬品開発で利用できる安全性バイオマーカーの探索

評価の
視点

官民共同プロジェクトチームを編成し、150個の化合物に係るトキシコゲノミクスデータベースを完成させるとともに、安全性予測システムの構築を着実に進展させ、医薬品の安全性評価の質の向上を企図した実用化研究を遂行する。

**DBはH18年度
に達成済み!**



平成21年度の研究成果

項目	年度目標	事業成果
1. 安全性バイオマーカー探索	<ol style="list-style-type: none"> 1. バイオマーカーⅣを20種抽出する 2. 平成20年度に特定したバイオマーカーⅣの検証実験を開始する 3. TG-GATEsコンテンツ充実のため、約10化合物を用いた動物試験及び約30化合物を用いたin vitro試験を実施する 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 13種のバイオマーカーⅣの抽出を完了 2-1. 10種のバイオマーカーⅢの特定を完了 2-2. カテゴリーⅢマーカーの中から、ヒトへの応用が期待されるマーカーを2種を特定 3-1. 14化合物を用いて19の動物試験を実施 3-2. 19化合物を用いて24のin vitro試験を実施
2. ヒト外挿性の向上	<ol style="list-style-type: none"> 1. 血液ゲノミクス研究として、基礎データの収集を行う 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 基礎検討結果を基に1種のバイオマーカーⅣの抽出を完了 2. ゲノミクスとメタボロミクス技術を融合した研究より、上記2-2のマーカーを特定. 3. 新規テーマとして血漿中mRNA及び血漿中miRNAを指標とした研究を開始
3. レギュラトリーサイエンスの基盤形成	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agilentを用いたバリデーション試験のデータ解析を完了する 2. 医薬品医療機器総合機構等と情報共有を行う 	<ol style="list-style-type: none"> 1. バリデーション試験の解析を完了 2. 平成21年8月 PMDA関係者と情報交換
4. TG-GATEsの充実・強化	<ol style="list-style-type: none"> 1. TGPシステムソフトの改良内容について検討する 	<ol style="list-style-type: none"> 1. TGPシステム利用者からの要望を基に平成22年度における開発計画を立案
5. 研究成果の公表	<ol style="list-style-type: none"> 1. TGP動物試験データ集の編集作業を完了する 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 一部病理所見の統一作業を残し、ほぼ完了

H21年度までの 安全性バイオマーカー探索研究の成果

	提案	研究テーマ	公表	バイオマーカー探索達成状況			
				非臨床バイオマーカー		臨床バイオマーカー	
				Grade IV 36個	Grade III 10個	Grade II 2個	Grade I 1個
1	H19	PPAR α アゴニスト活性に基づく肝肥大マーカー	論文掲載済 (J. Tox. Sci.)	H19			
2	H19	血中脂質低下マーカー	論文掲載済 (J. Tox. Sci.)	H19			
3	H19	グルタチオン枯渇マーカー	論文掲載済 (J. Tox. Sci.)	H19			
4	H19	非遺伝子傷害性肝発がん物質判定マーカー	論文掲載済 (Toxicology)	H19			
5	H20	反復投与時の細胞壊死マーカー	2010 JSOT発表予定	H20			
6	H20	反復投与時の胆汁鬱滞マーカー	2009 JSOT発表済	H20			
7	H20	胆汁鬱滞マーカー	論文掲載済(Hum. Exp. Tox.)	H20			
8	H20	くもり硝子変性マーカー	2009 JSOT発表済	H20			
9	H20	好酸性顆粒状変性マーカー	2009 JSOT発表済	H20			
10	H20	脂肪化マーカー	2009 JSOT発表済	H20			
11	H20	脂肪化マーカー		H20			
12	H20	炎症を中心とした肝線維化マーカー	2009 JSOT発表済	H20			
13	H20	28日間反復投与時の非遺伝毒性肝発がんマーカー	2009 JSOT発表済	H20			
14	H20	リン脂質症マーカー	論文掲載済(Toxicol. Appl. Pharm.)	H20			
15	H20	リン脂質症マーカー		H20			
16	H20	Nrf2制御下遺伝子を指標とした肝毒性評価マーカー	2009 JSOT発表済	H20			
17	H20	In vitroにおけるグルタチオン枯渇マーカー	2009 研究成果発表会発表済	H20			
18	H20	血液での造血抑制に起因した貧血診断マーカー		H20			
19	H20	反応性代謝物生成マーカー	2010 JSOT発表予定	H21			
20	H21	血液凝固マーカー	論文掲載済 (J. Tox. Sci.)	H21			
21	H21	単回・3日間投与時の非遺伝毒性肝発がんマーカー		H21			
22	H21	非遺伝毒性肝発がんマーカー		H21			
23	H19	末梢血(全血)における肝細胞壊死予測マーカー	2010 JSOT発表予定	H21			
24	H21	線維形成を中心とした肝線維化マーカー	2010 JSOT発表予定	H21			
25	H21	肝細胞壊死を伴わないALT上昇に係わるマーカー	2010 JSOT発表予定	H21			
26	H21	単回投与時に誘発される肝肥大の機序を判別するマーカー	2010 JSOT発表予定	H21			
27	H21	腎毒性と筋肉毒性を判別するマーカー		H21			
28	H20	腎尿細管傷害の予測マーカー	2009 JSOT発表済	H20	H21		
29	H20	腎尿細管傷害の診断マーカー	論文掲載済 (Toxicology)	H20	H21		
30	H20	肝臓での造血抑制に起因した貧血診断マーカー		H20	H21		
31	H20	リン脂質症マーカー	2009 JSOT発表済	H20	H21		
32	H20	抱合タイプで枯渇中・枯渇後いつ測定しても判別できるグルタチオン枯渇マーカー	2009 SOT発表済	H20	H21		
33		枯渇メカニズムによらずどこかの時点で判定できるグルタチオン枯渇マーカー	2009 SOT発表済		H21		
34	H21	ERストレスマーカー		H21	H21		
35	H21	胆管増生マーカー	2010 JSOT発表予定	H21	H21		
36	H21	グルタチオン枯渇に起因する肝障害マーカー	2010 JSOT発表予定	H21	H21	H21	
37	H21	肝障害予測マーカー		H21	H21	H21	H21

データ蓄積が進み、
解析と組み合わせる
ことで年々研究成果が
拡大している！

★ H21年の成果に対し
て日本トキシコロジー学会
田邊賞！

評価シート
7

1. 基盤的技術研究

自己評定S

(2) ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質解析研究

(3) 疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発

評価の
視点

プロテオーム研究チームを中心とした新規疾患バイオマーカー探索により疾患と相関する新規蛋白質を中期目標期間内に約400個を見出すこと。

疾患に関連する蛋白質を対象に、創薬プロテオーム、代謝疾患蛋白質探索、バイオインフォマティクスの各チームが適切に研究を進めること。

(2) ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質解析研究

- ・ヒト試料(血清、組織、細胞株)61検体を用い、網羅的蛋白質発現解析法により疾患特異的に発現する528個の蛋白質を見出すとともに、解析法の最適化を図り、抗体作製等の臨床評価との橋渡し技術の開発を実施した。

(3) 疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発

- ・作製した1型TNF受容体指向性アンタゴニスト変異体(TNF-T2)が、多発性硬化症(MS)モデルマウスの病態発症で顕著な抑制効果を示した。インフルエンザ等の感染症予防に有効な新規粘膜ワクチンの開発に適うアジュバントを見出し、その効果を明らかにした。抗体プロテオミクス技術により、肺がん、および乳がんの高い発現陽性率を示す新規分子標的候補を見出した。
- ・脂肪性肝炎治療を目的として、脂質合成促進転写因子(LXR)に対するアゴニスト作用を有する化合物を同定した。SIK2の阻害剤が、虚血性疾患に有効であることを示し、パーキンソン病などに有効なリード化合物を創製できた。
- ・新規創薬ターゲット同定支援の統合データベースの開発を進め、C型肝炎ウイルス(HCV)関連実験データの解析に応用し、新規の因子やパスウェイを予測できた。
- ・蛋白質のアミノ酸配列情報のみから他のタンパク質との相互作用部位を従来よりも高精度に予測する方法を確立した。

ヒト試料を用いた難病疾患関連たんぱく質の解析研究

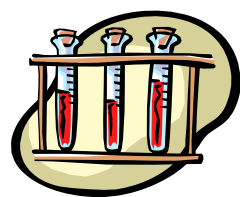
患者と健常者間で発現する血液や組織中のたんぱく質の種類・量の違いを比較し、疾患関連たんぱく質の発見及びデータベース化を推進し、次世代の医薬品・医療機器シーズの探索及び治療法への有益な情報提供を目的とし、研究を行っています。

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
- ➡ 平成20年度に医薬基盤研究所に拠点を移し、新たにプロテオームリサーチプロジェクト設立



研究協力機関
(国立高度専門医療センター等)



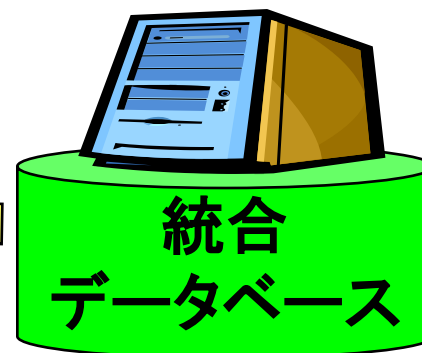
臨床試料
(血液・組織等)

プロテオームリサーチプロジェクト

最新鋭の高性能質量分析機器及びナノHPLCの活用等



難病疾患関連たんぱく質の同定・定量



統合データベース

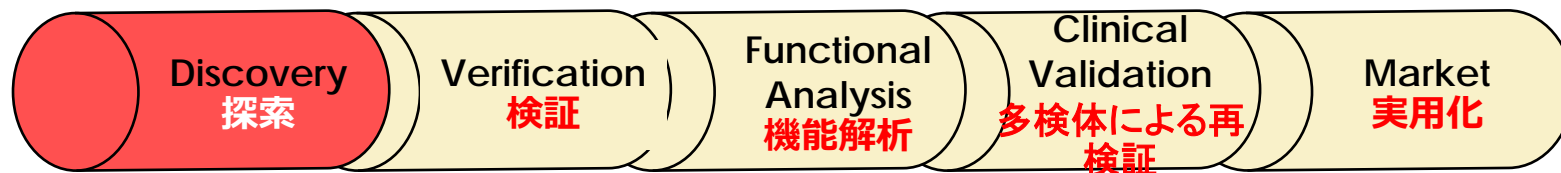
製薬企業

国際的に競争力のある新薬開発等

研究協力機関

有益な治療法への寄与

次世代プロテオミクス解析技術による大規模なバイオマーカー候補タンパク質の探索



I 次世代プロテオミクス解析システムの立ち上げとヒト試料の収集、疾患関連蛋白質の解析

中期計画を大幅に上回り達成!

項目	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	累計
定量法を確立する疾患関連たんぱく質の数	約1,200個	約1,820個	約3,270個	1,088個	10,721個	約18,099個 (中期目標 約1,500個)
疾患により変動する新規たんぱく質の発見数	0	45個	127個	182個	528個	882個 (中期目標 約400個)

II リン酸化タンパク質のプロテオミクス解析技術の確立

独自の方法により、約7,000個のリン酸化ペプチドの同定に成功

世界のトップレベル!

III 細胞膜タンパク質のプロテオミクス解析技術の確立

独自の方法により、約2,000個の膜タンパク質の同定に成功

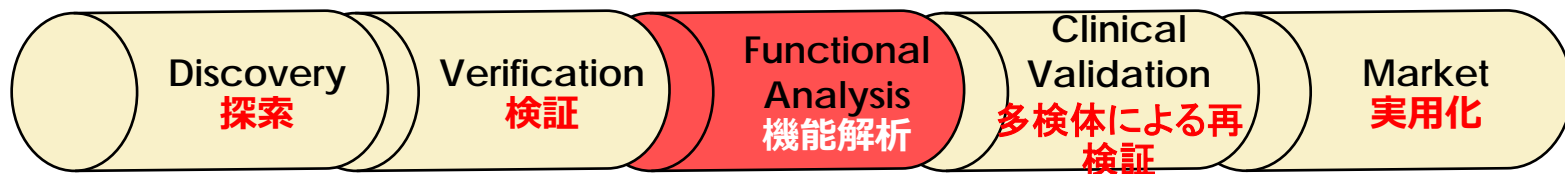
世界のトップレベル!

IV 血清・血漿の前処理法の開発と大腸癌マーカーペプチドの探索・同定

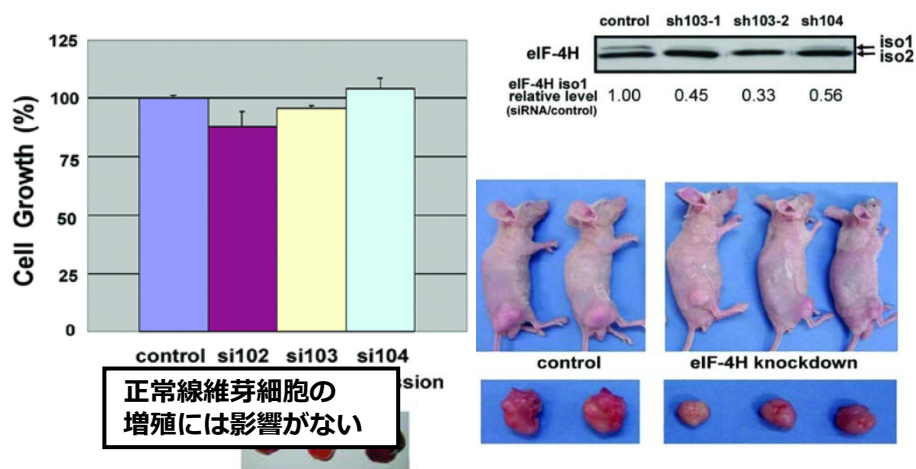
独自の方法によってアルブミンなどのメジャー蛋白質の除去に成功→微量蛋白質の検出が可能になった。

従来の1/1000濃度の血清ペプチドの同定と新規大腸癌マーカーzyxin同定 (J Proteome Res in press)40

バイオマーカー候補タンパク質の機能解析

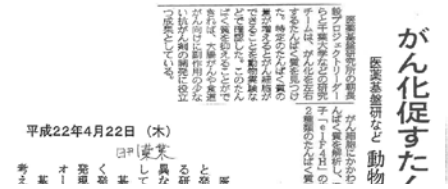


I 大腸癌のバイオマーカー候補タンパク質: eIF4H isoform 1 (Int J Cancer in press)



正常線維芽細胞の増殖には影響がない

新聞報道された!

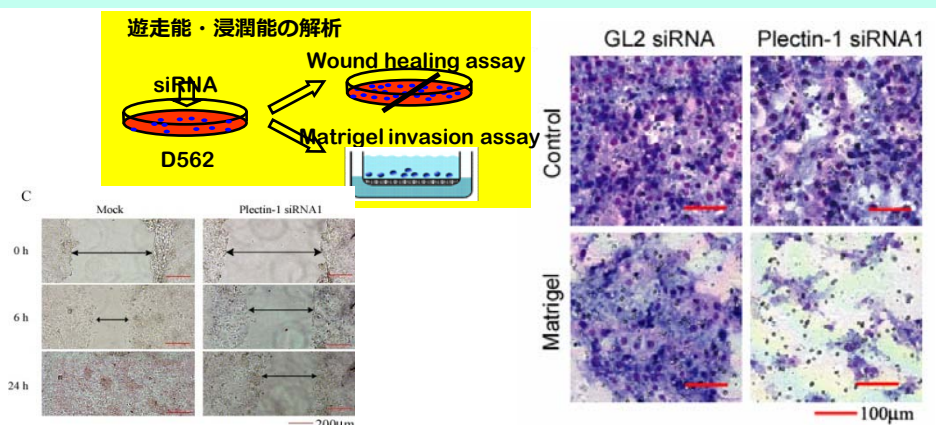


eIF4H isoform1の発現をRNAiで抑制させるとマウスの皮下移植腫瘍の縮小がみられ、このRNAiは正常細胞の増殖に影響を与えなかった。



新しい抗がん剤のターゲットになる。

II 頭頸部扁平上皮癌の予後予測マーカー候補タンパク質: plectin 1



癌細胞の増殖・遊走・浸潤に関与し、plectin-1の発現が高い症例は低い症例に比し有意に予後が悪く、転移する頻度が高かった。



頭頸部扁平上皮癌の予後予測マーカーになりうる。

研究の特色・独創性

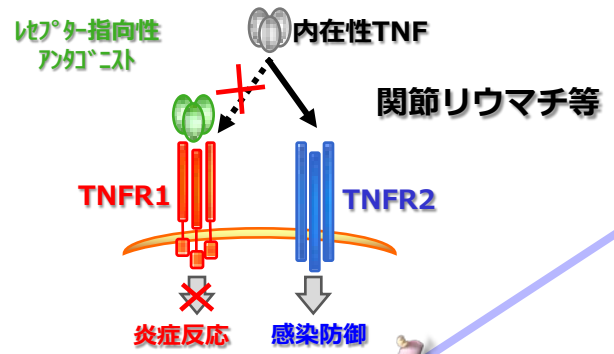
他に類を見ない、独自の技術（ファージ表面提示法）とプロテオミクスを融合した創薬基盤技術を開発。

機能性人工たんぱく質創製技術の開発

(Nat. Biotechnol. 2003, J. Biol. Chem. 2008, 特開WO2005/066206A1, 特願2009-55953等)

東大、阪大、熊本大、防衛医大、京都薬大、林原生物化学研究所等

自己免疫疾患の克服を目指した、初めてのたんぱく質アンタゴニストや、ワクチン開発を目指した抗原の創製、たんぱく質の機能解析、病態解明を推進

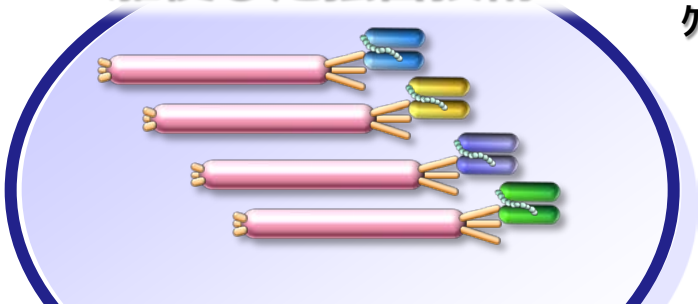


DDSキャリア（ペプチド・ナノ材料）の創製と細胞内・体内動態制御技術の開発

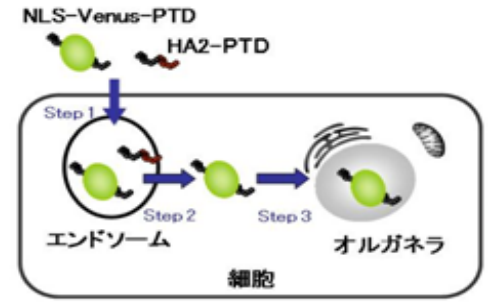
(Nat. Biotechnol. 2003, J. Mol. Biol. 2008等)

阪大、東京薬大、富山大、神院大、藤田保健衛生大、府立母子センター、ビタミンC60バイオフィラーチ、三菱商事、精工連等

ファージ表面提示法を駆使した独自技術



薬物治療の最適化に叶うオルガネラターゲティング技術・ナノDDSの確立を推進



NLS: 核移行シグナル

Step 1: PTDによる細胞内移行

Step 2: HA2によるエンドソーム膜透過

Step 3: NLSによる核への輸送

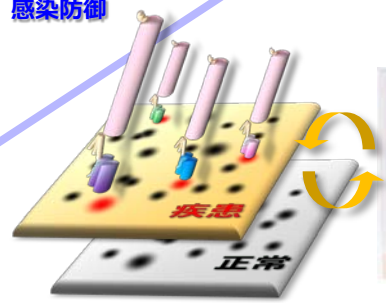
★ 日本DDS学会永井賞！

抗体プロテオミクス技術の開発

(Biol. Pharm. Bull. 2006, 特願2009-60706)

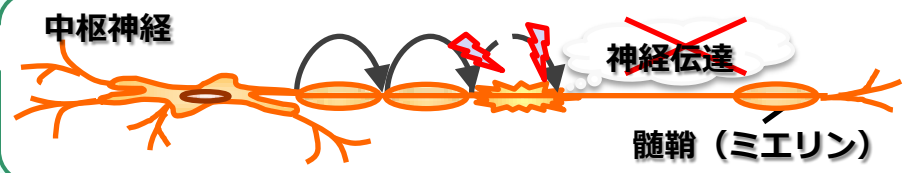
阪大、東北大、九大、富山大、鹿児島大、帝京大、塩野義製薬、プロテインエクスプレス、住友ベークテック、大塚製薬等

新規創薬ターゲット / 医薬品シーズの絞り込み、抗体医薬および抗体誘導療法の開発、バイオマーカーの開発を推進



TNFレセプター1指向性アンタゴニスト (TNF-T2)の多発性硬化症への展開

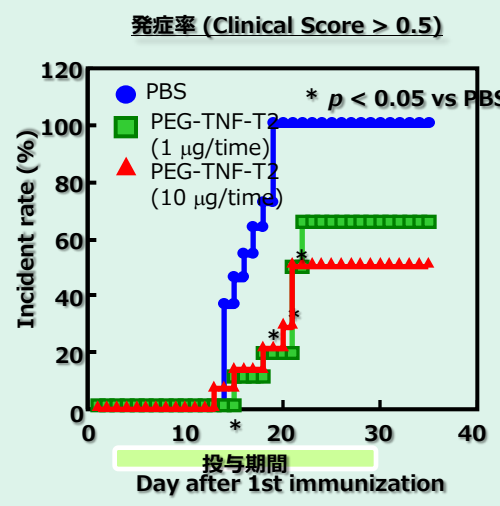
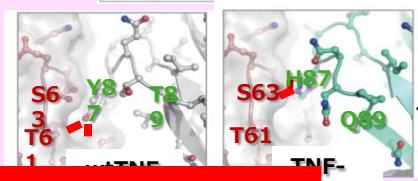
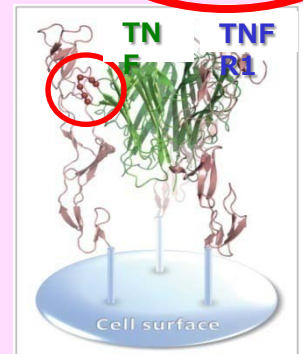
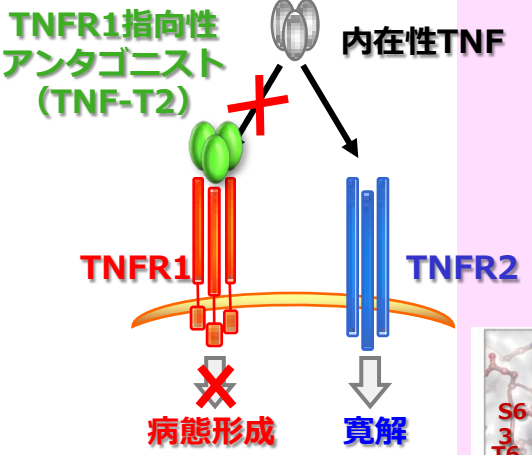
【多発性硬化症(Multiple Sclerosis; MS)の病態】



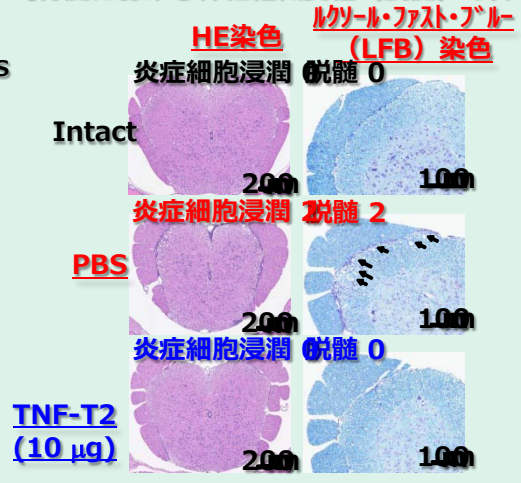
髄鞘の損傷による中枢神経伝達障害

- ・中枢神経系(脳・脊髄)の炎症性脱髄疾患
 - ・四肢の麻痺等の神経症状が再発と寛解を繰り返す
- 対症療法しか存在せず、治療法の確立が急務

ファージ表面提示法を駆使した創薬基盤技術



【脊髄における神経組織変性(脱髄)の抑制】



- ・EAEモデルの発症を抑制し、神経組織の変性を抑制した。
- ・X線結晶構造解析によりTNF-T2のアンタゴニスト活性発現のメカニズムが明らかになった。

★ 日本DDS学会ベストポスター賞！
日本薬学会奨励賞！

多発性硬化症に対する新規治療薬になる可能性を示した

サイトカインとその改変体の粘膜ワクチンアジュバントへの応用

【粘膜ワクチン】

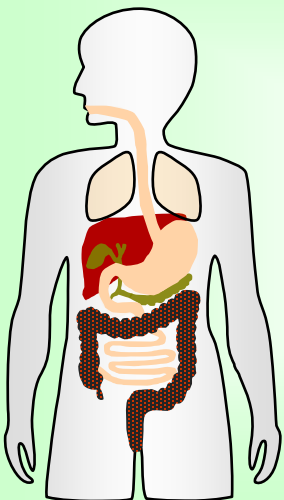
粘膜面(IgA)・全身(IgG)の
二段構えの防御免疫を誘導できる

非侵襲的投与が可能



感染症に対する理想的なワクチン

しかし抗原特異的な粘膜免疫の誘導
法が無く、適切なアジュバントの開発
が待望されている！

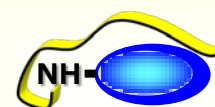


【我々の研究アプローチ】

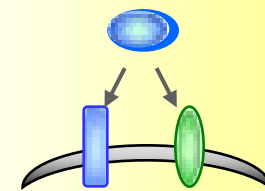
本観点からサイトカインを安全かつ有効な粘膜ワクチンアジュバントとして活用することを試みている

活性増強型
サイトカイン

活性増強



PEG化による
体内安定性の改善



レセプター指向性

昨年度までに、活性増強型TNF改変体が顕著な粘膜ワクチンアジュバントとしての効果を示すことを認めている。

【本年度の研究】

TNF- α	TL1A	APRIL	BAFF
CD40L	CD30L	CD27L	OX40L
4-1BBL	LIGHT	LT- α	GITRL
TRAIL	TRANCE	TWEAK	EDA



Mucosal Epithelial cells



APC



T cell



B cell

- TNFスーパーファミリー (TNFsf) は、生体免疫システムの調節に深く関与するサイトカイン
- 粘膜免疫におけるTNFsfの役割は十分解明されていない



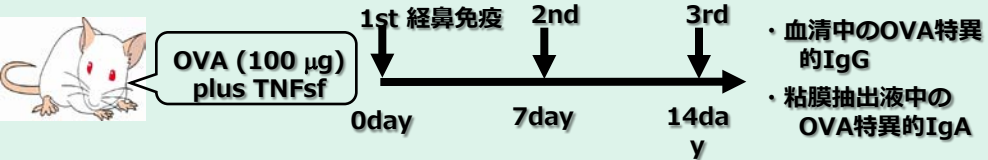
本年度は、より優れた粘膜ワクチンアジュバントを開発するためTNFsfの粘膜ワクチンアジュバント効果を網羅的解析した。



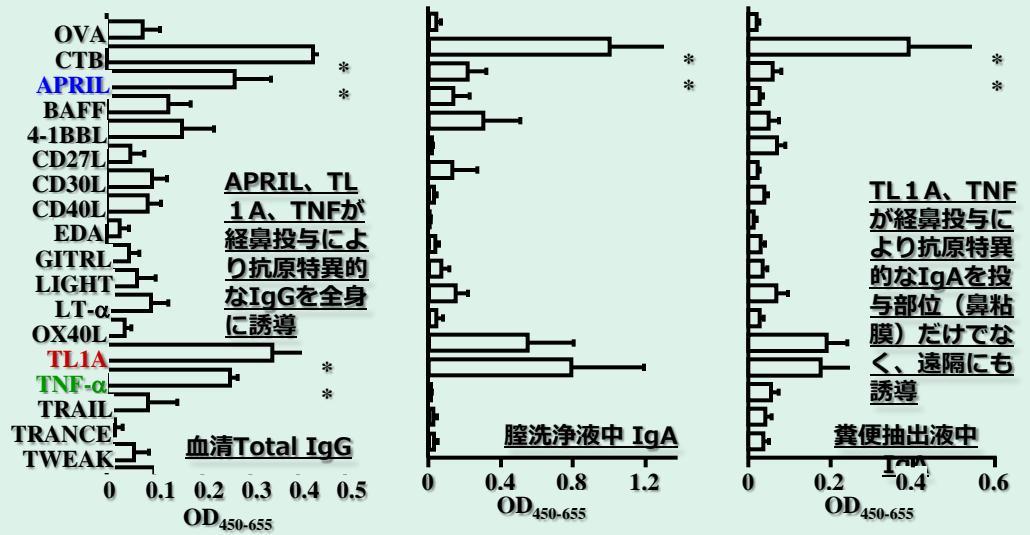
日本免疫学会Melchers' Travel Award!
ファーマバイオフォーラム優秀発表者賞!

International Cytokine Society Young Investigator Award!

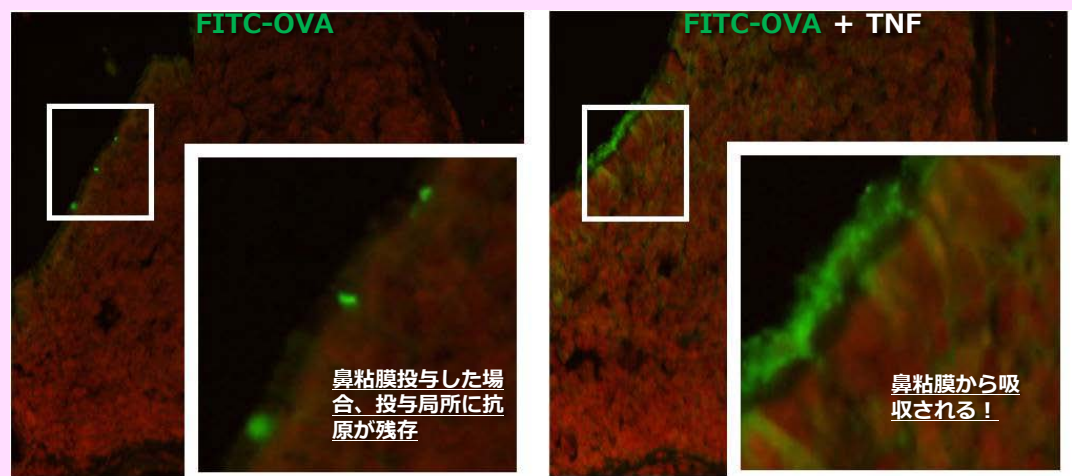
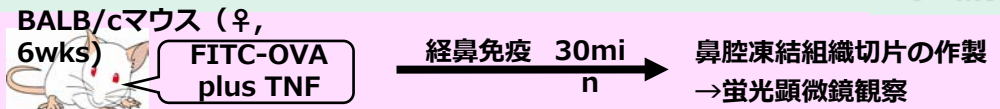
TNFによる粘膜ワクチンアジュバントの開発



TNFsfの中で、特にAPRIL、TL1A、TNF-αが優れた粘膜アジュバント効果を示すことが明らかになった。



n *Biophys Res Commun*, 384(3):296-300, 2009

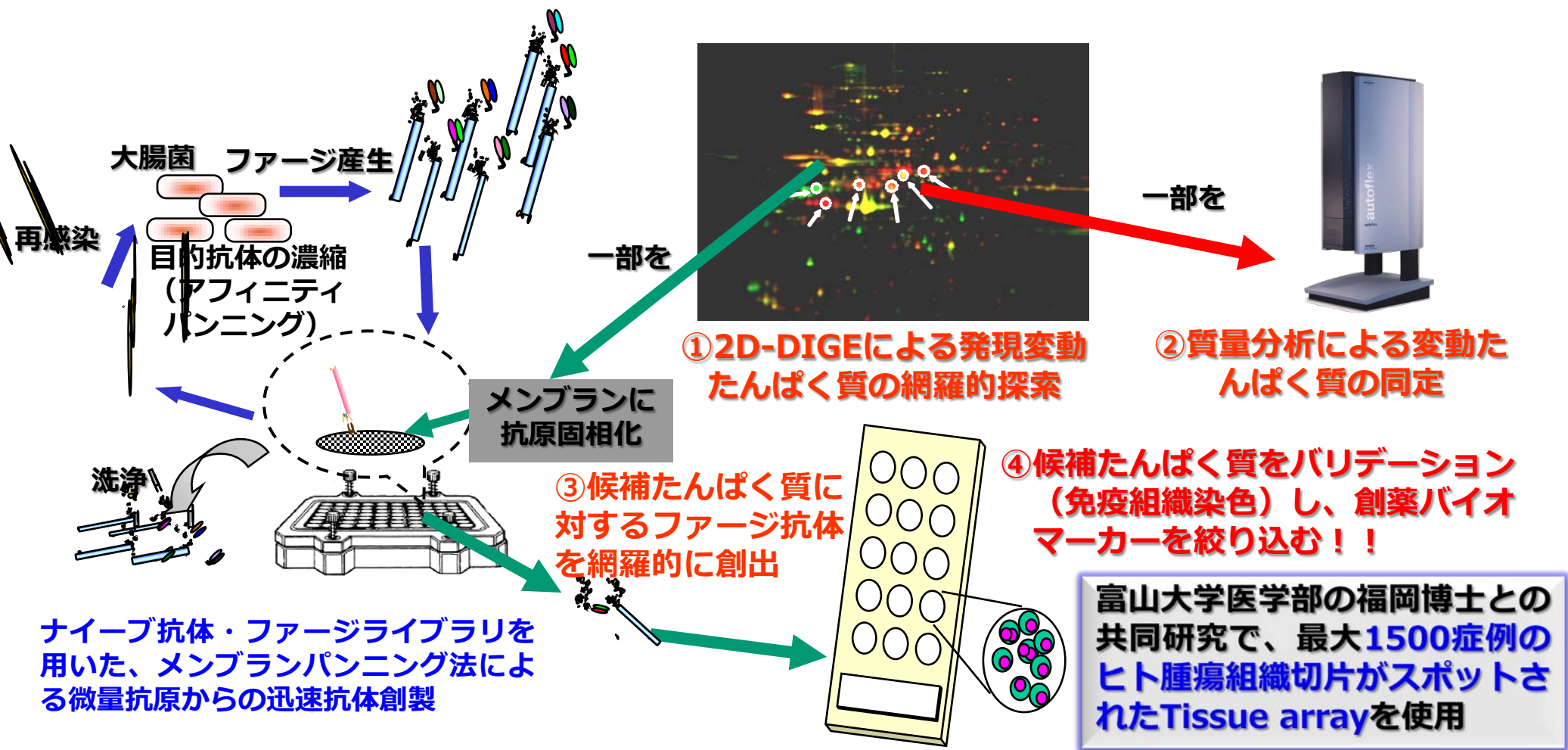


TNFによる粘膜ワクチン効果の増強は、鼻粘膜上皮細胞の透過性亢進が一因となっていることが示唆された。

16種類のTNFスーパーファミリーサイトカインの中でTNF-α及びTL1Aが粘膜ワクチンアジュバントとして有望であることを見出した。

Biomaterials, 30(29):5869-76, 2009.

独自開発した抗体プロテオミクス技術



★ バイオビジネスコンペJAPAN奨励賞！

★ 日本薬学会近畿支部奨励賞！

抗体プロテオミクス技術：独自に確立した抗体迅速創製技術とTissue arrayを融合することで、疾患関連たんぱく質の網羅的探索、および臨床検体でのバリデーションまでを一挙に達成できる。

抗体プロテオミクス技術による 肺がん関連バイオマーカー蛋白質候補の同定

蛋白質	陽性率		陽性率	
	非がん部肺組織		肺がん組織	
OSBPL5 (細胞内脂質結合たんぱく質)	0 / 19	(0 %)	75 / 221	(33.9 %)
CALU (カルシウム結合たんぱく質)	0 / 19	(0 %)	123 / 221	(55.7 %)
PSA	2 / 19	(10.5 %)	88 / 221	(39.8 %)
Unnamed protein product	0 / 9	(0 %)	0 / 50	(0 %)
Glycyl-tRNA synthetase	0 / 9	(0 %)	0 / 50	(0 %)
Chaperonin containing TCP1 subunit 8	0 / 9	(0 %)	0 / 50	(0 %)
Downstream of tyrosine kinase 7	3 / 9	(33.3 %)	30 / 50	(60 %)
NAD	0 / 9	(0 %)	12 / 50	(24 %)
Keratin 7	2 / 9	(22.2 %)	24 / 50	(48 %)
Cytokeratin 8 (CK8)	0 / 9	(0 %)	40 / 50	(80 %)
Actinin alpha I	2 / 9	(22.2 %)	8 / 50	(16 %)
Eukaryotic initiation factor 4AII	0 / 9	(0 %)	0 / 50	(0 %)
Cytokeratin 18 (CK18)	0 / 9	(0 %)	28 / 50	(56 %)
Acyl CoA Dehydrogenase	1 / 9	(11.1 %)	14 / 50	(28 %)
Glucosidase II	0 / 9	(0 %)	0 / 50	(0 %)
Glutation S Transferase (GST)	0 / 9	(0 %)	21 / 50	(42 %)

肺がん細胞の抗体プロテオミクス解析により、肺がん組織で特異的に発現する分子、OSBPL5、CALU、NAD、CK8、CK18、GSTを見いだした。

生活習慣病等の細胞内シグナルに関する研究

肥満および糖尿病は現在患者数が急増している深刻な病気です。これらの病気は他の生活習慣病の危険因子ともなり、早期での治療および予防により大幅な医療費削減につながるものと期待されています。我々はこれらの病気の元となる糖・脂質代謝のシグナル伝達機構を解明し、新規の作用部位を探すことによりあらたな薬の開発法の基盤研究を行っています。

糖・脂質代謝に関与する臓器特異的なシグナル伝達因子の同定

飢餓シグナルと予想される
蛋白リン酸化酵素(SIK)ファミリーの解析

モデル細胞・動物の作製

疾患とシグナル異常の相関関係の検討

シグナル異常モデルを利用した検証

化合物の再検証・最適化

結晶解析

NMR解析

化合物の再検証・最適化

シグナル因子の構造解析

シグナルを制御可能な低分子化合物のモデリング

生活習慣病に対する創薬の基礎構築

平成22年9月彩都へ起業予定!

AMPKファミリー

エネルギー欠乏時に機能すると予想されるシグナル

SIK2

SIK2-KOマウスは活性酸素(パロコート)に強い

Fisetin(制御剤)を食べると金網に捕まることができた

糖尿病薬
メトホルミン

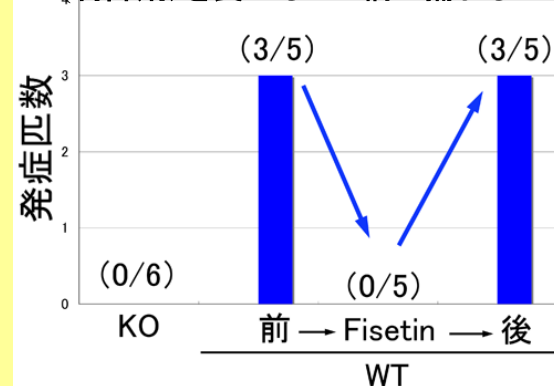
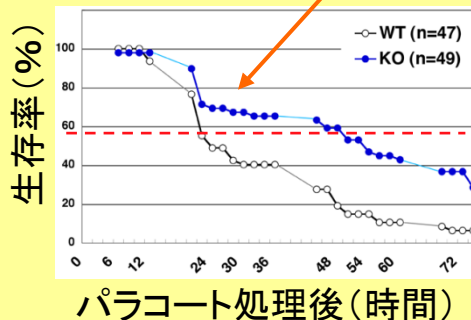
活性化

SIK3

SIK1

SIK2

MARK4
MARK3
MARK1
MARK2



SIK2を阻害すると活性酸素耐性を介して神経変性を防止できる。SIK2と制御剤は神経疾患へ幅広く応用可能と予想されることから、**産学連携の構築の一步**となった。
--難病から認知症・脳梗塞へ

SIK3



一晚: 劇症肝炎、1ヶ月: 肝硬変、3ヶ月: 肝癌

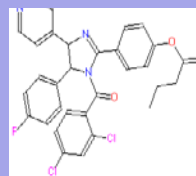
胆汁酸食

1年後
生後1日で90%死亡(実験動物開発室にて確定)

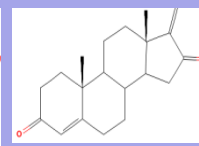


一晚: 劇症肝炎、1週間: 肝硬変、1ヶ月: 死亡

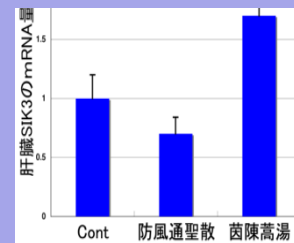
阻害剤: TK-203 Guggulsterone 遺伝子発現影響素材



(独自合成)



(やせ薬)



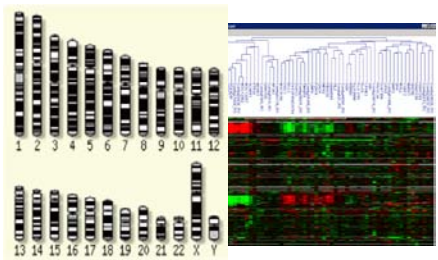
SIK3は**メタボ・老化の重要な因子**であり、日常生活にも欠かせないことが明らかとなった。SNP+血中指標(中性脂肪や胆汁酸)の組み合わせで、適切な漢方薬等の処方提案できる可能性が示唆された。

創薬支援バイオインフォマティクス研究

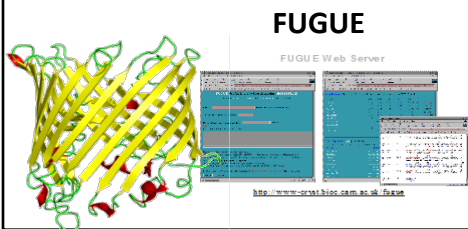
疾患の分子機構の解明と新規の医薬品標的候補タンパク質の同定を目指して、バイオインフォマティクスの手法を用いたタンパク質の構造・機能や相互作用の予測を行う。

創薬支援バイオインフォマティクス研究

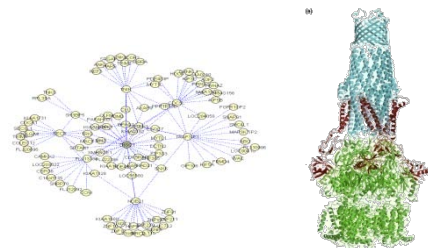
マイクロアレイデータ...
疾患関連遺伝子候補
のリスト



蛋白質の構造予測...
個々の蛋白質の高精度
な立体構造予測(FUGUE)



相互作用予測
統合データベース、機械学
習などを応用した相互作用
部位や複合体構造の予測



蛋白質立体構造予測、蛋白質間相互作用予測法の開発、
開発した予測ツールの実験データへの応用



新規創薬ターゲット

高精度にタンパク質-タンパク質相互作用部位の予測する方法 PSIVER の開発

※従来法と比較して、より高精度な新手法の開発に成功！

✓ 予測精度の評価1 (LOOCV, 186の配列)

AUC	Precision	Recall	MCC	F値
0.62	30.6%	41.6%	0.151	35.3%

✓ 予測精度の評価2 (Benchmark Test, 72の配列):

Model	Precision	Recall	MCC	F値
PSIVER	25.0%	46.5%	0.135	32.5%
ISIS (Ofraan and Rost, 2006)	21.0%	35.0%	0.091	26.3%
SPPIDER (Porollo and Meller, 2007)	20.4%	45.4%	0.081	24.6%

✓ URL: <http://tardis.nibio.go.jp/PSIVER/>

PSIVER : Protein-protein interaction Sites prediction serVER

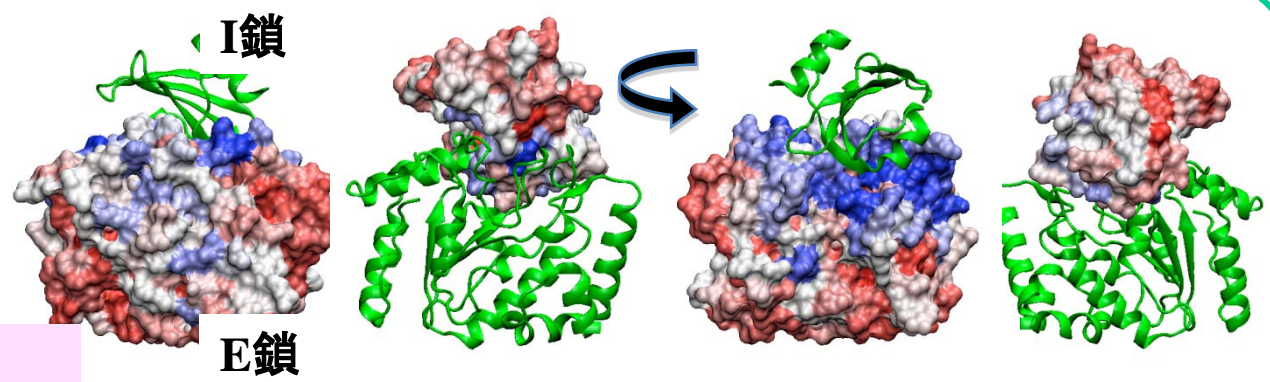


👉 予測例 (PDB-ID: 1UDI)
より青い残基ほどPSIVERスコアが高い

E鎖 (残基数 = 244)
- Uracil-DNA グリコシラーゼ

I鎖 (残基数 = 83)
- Uracil-DNA グリコシラーゼ阻害蛋白質

実際の相互作用部位と非常によく一致する。



タンパク質ネットワーク中の(疾患に直結する)特定の機能だけを実験的に検証することが可能になる。

新規創薬ターゲット同定支援のための 統合的データ解析ツールTargetMineの開発

50の興味ある遺伝子があるとする...



遺伝子群が与えられたときに、既存の方法では手間のかかる(実行不可能な)絞り込み作業を効率的に行なえるデータベースシステムTargetMineの開発を進め、主要な公共データベース16個の統合を終了した。



疾患関連データ(キャスルマン病)、毒性データや幹細胞の発現データなどにも適用可能

評価シート

8

1. 基盤的技術研究

(4) 新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

(5) 新世代抗体産生基盤研究

自己評定S

評価の
視点

免疫応答を基礎研究のベースとして「新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究」及び「新世代抗体産生基盤研究」を適切に進捗させ、国家的・社会的ニーズに適確に対応すること。

(4) 新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

① 新世代多価ワクチンの開発

・水痘ワクチンベクターにムンプスウイルスのHNおよびF遺伝子を挿入したウイルスはHNおよびFタンパク質に対する抗体を産生し、ムンプスウイルスに対する中和能を保持することを見出した。

② ウイルスの侵入・出芽過程に関わる因子の同定と解析

・ヒトヘルペスウイルス6の侵入過程に関与するがコードする糖タンパク質gQがウイルスの侵入過程に必須であることを明らかにしたほか、水痘帯状疱疹ウイルスがコードするgMタンパク質はウイルスの細胞間伝播に必要で細胞間の膜融合に関与していることを見出すとともに、ヒトヘルペスウイルス6のウイルス粒子形成過程では細胞内に存在するラフトが重要であることを明らかにした。

③ SOCS分子による悪性胸膜中皮腫等に対する新規治療法の開発

・SOCS-1のsiRNAを導入した樹状細胞を有するマウスは、インフルエンザ抗原に対する高い抗体値を示し、SOCS-1のsiRNAのアジュバント作用を証明した。SOCS-3アデノウイルスベクターの投与は、悪性胸膜中皮腫細胞株を移植したヌードマウスの腫瘍重量を減少させることを認めた。

④ 免疫反応増強剤(アジュバント)の開発

・現行のインフルエンザワクチンと混合投与することにより γ ポリグルタミン酸ナノ粒子のアジュバントとしての有用性を示した。
・PolyI:CをアジュバントとしてインフルエンザHAワクチンを経鼻投与し、B-1細胞又は自然抗体が作用機序に深く関わり、B-1細胞が経鼻アジュバントのターゲットとして重要であることを初めて示した。

(5) 新世代抗体産生基盤研究

・マウスにおける人工リンパ組織は、A2細胞株由来の複数の抗原に対するキラーT細胞を誘導すると効果的な抗腫瘍効果が得たほか、人工リンパ組織には抗原特異的な免疫反応を示すリンパ球が格段に濃縮され、特有の脈管系の発達が深く関与していることが示唆された。

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

新世代ワクチン・抗ウイルス剤の開発に繋がる基盤研究

ワクチン開発の基盤研究

- ◆ **ワクチンプロモーター開発**
ウイルスのプロモーター探索・機能解析による強力なワクチンプロモーターの開発研究
- ◆ **新規アジュバント開発**
ウイルス感染に伴う免疫反応機構の解析による、新規アジュバント開発のための基盤研究

【H21年度】

- ◆ γ PGAナノ粒子のアジュバント効果の解析
- ◆ 不活性化全粒子ワクチンの交叉防御効果の検討

- ・ 新規免疫反応増強剤（アジュバント）開発
- ・ 効率の良いワクチン投与法開発

ワクチン開発の応用研究

- ◆ **新世代多価ワクチン開発**
ヘルペスウイルスをベースとした、複数のウイルスに対するワクチン効果を持つ多価ワクチンの開発研究

【H21年度】

- ◆ 水痘生ワクチンウイルスに他のウイルスの抗原遺伝子を組み込んだ組換えウイルスの作製と解析

- ・ 新世代ワクチン開発のためのウイルスベクターとしての活用

抗ウイルス剤開発の基盤研究

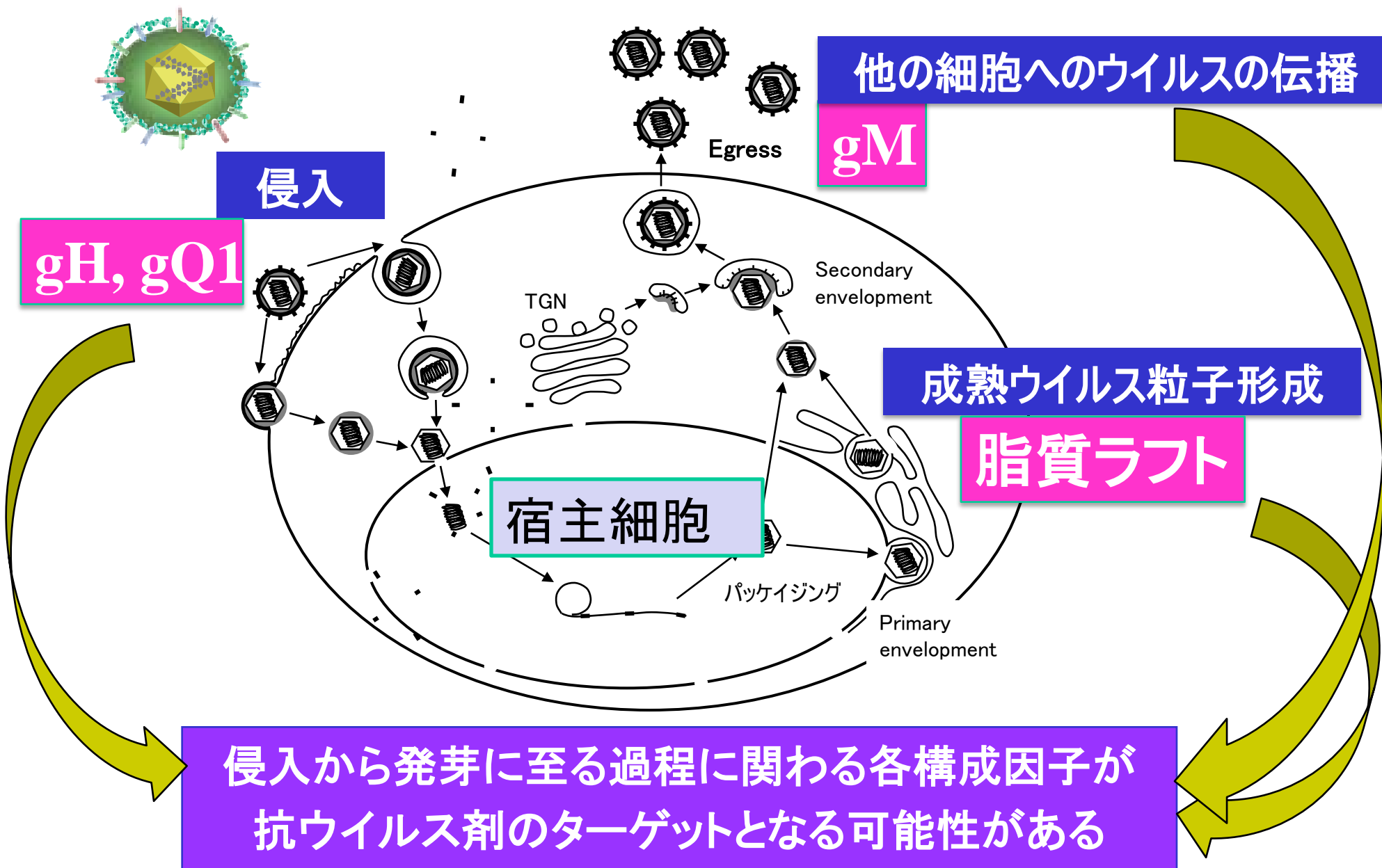
- ◆ **新規抗ウイルス剤開発基盤研究**
ウイルスの侵入過程・出芽過程に関わる因子の同定による、新規抗ウイルス剤探索・開発基盤研究

【H21年度】

- ◆ 水痘帯状疱疹ウイルス及びヒトヘルペスウイルス6の感染機構の解析

- ・ 抗ウイルス剤開発の新規ターゲットとしての活用

ヘルペスウイルスのウイルス粒子構成因子の役割の解明



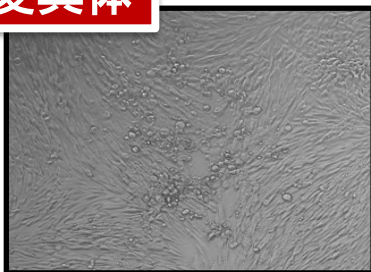
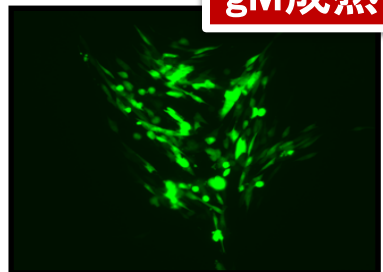
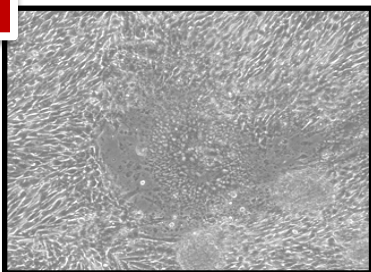
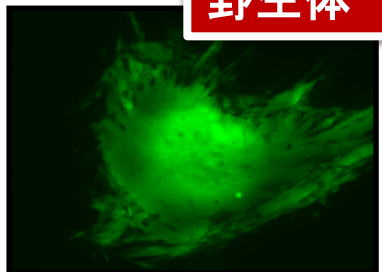
水痘帯状疱疹ウイルスのウイルス粒子構成タンパク(gM)の役割

Sadaoka et al. J. Virology, 2010



野生体

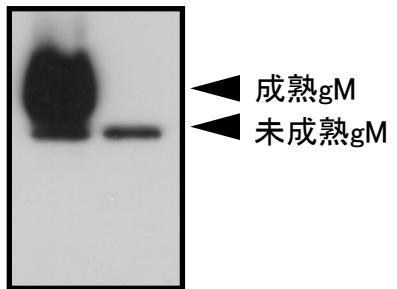
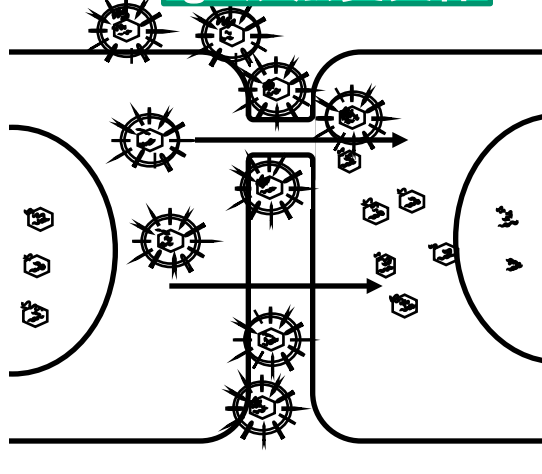
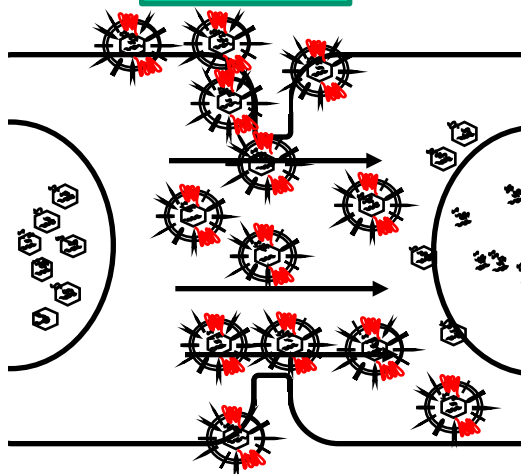
gM成熟変異体



VZV野生体感染細胞
gM成熟変異型感染細胞

野生体

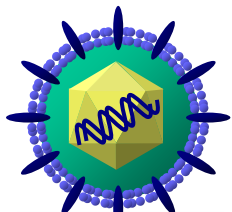
gM成熟変異体



水痘帯状疱疹ウイルスのウイルス粒子構成タンパクである gM はウイルスの細胞間伝播に重要な役割を果たすことでウイルスの増殖を担うと考えられる

複数のウイルス感染症に対処できる多価生ワクチンの作製

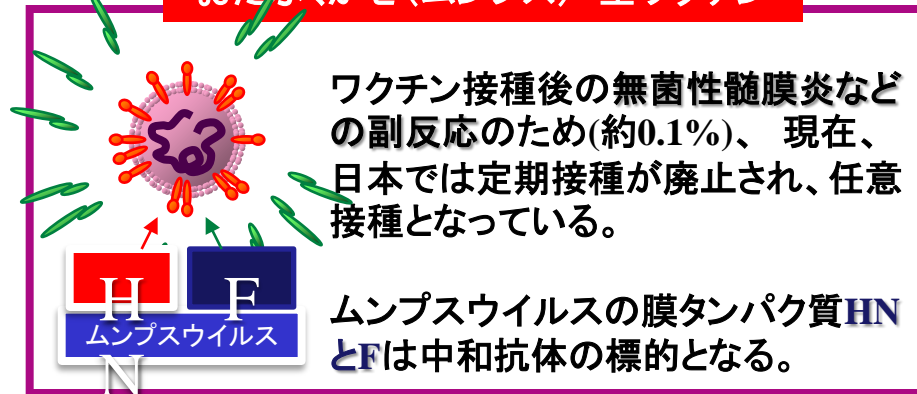
現行の水ぼうそう(水痘)生ワクチン(岡株)



水痘ワクチン
ウイルス

WHOにおいて高い有効性と安全性が認められている。
比較的大きなDNAゲノムをもち、いくつかの非必須遺伝子を有していることから、外来遺伝子挿入が容易

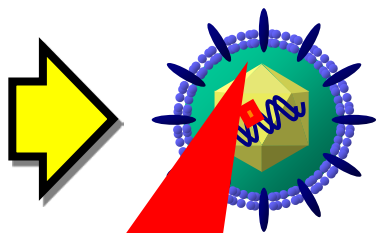
おたふくかぜ(ムンプス)生ワクチン



ワクチン接種後の無菌性髄膜炎などの副反応のため(約0.1%)、現在、日本では定期接種が廃止され、任意接種となっている。

ムンプスウイルスの膜タンパク質HNとFは中和抗体の標的となる。

ムンプスHN遺伝子を持つ水痘ワクチンウイルス作製



ムンプスHN遺伝子



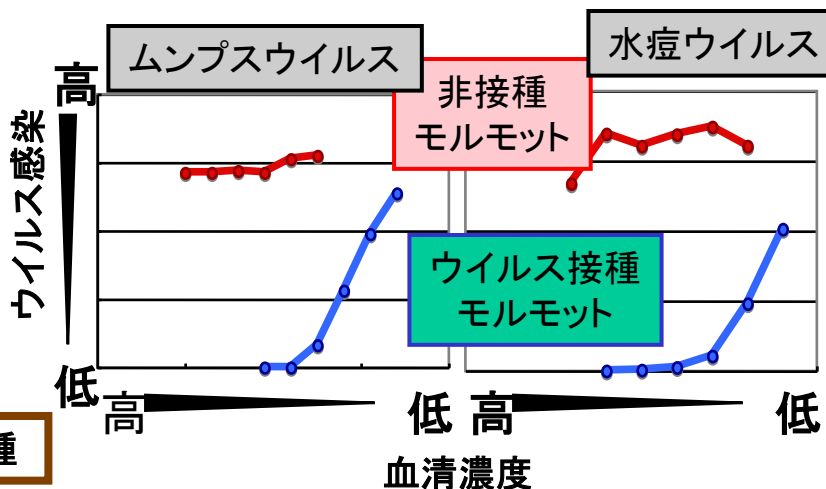
感染細胞におけるHN発現確認



モルモットへ接種

特許出願中

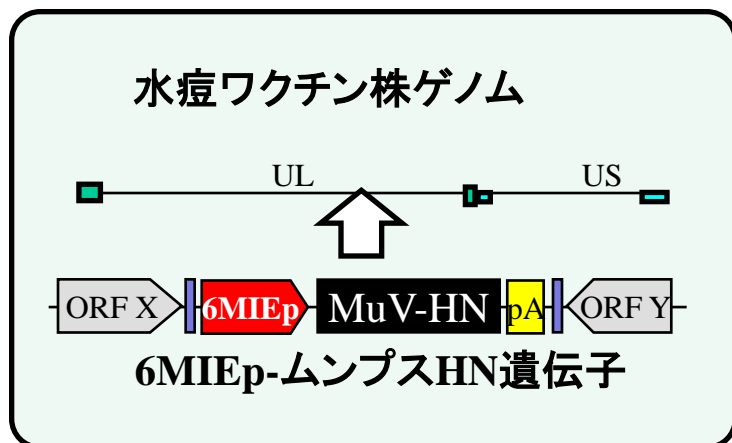
モルモット接種試験における免疫応答



Somboonthum, Vaccine 2007

☆水痘ウイルスおよびムンプスウイルスに対する中和能をもった抗体が産生された！
☆多価ワクチンとしての有用性が示唆された！！

HHV-6MIEプロモーターを利用したHNタンパク質発現

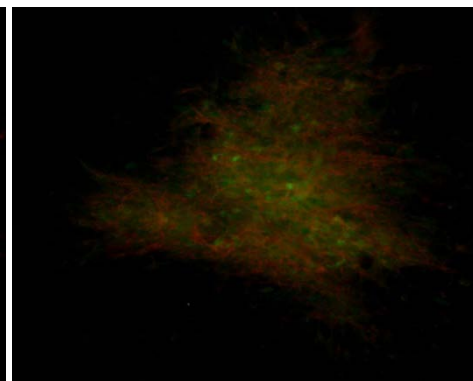
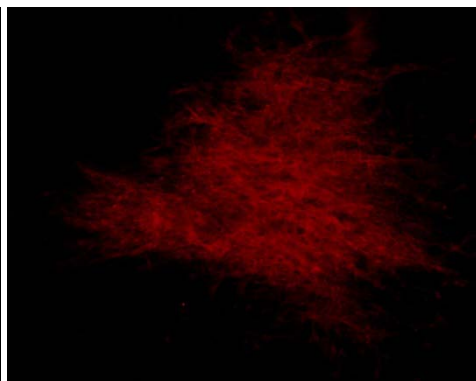
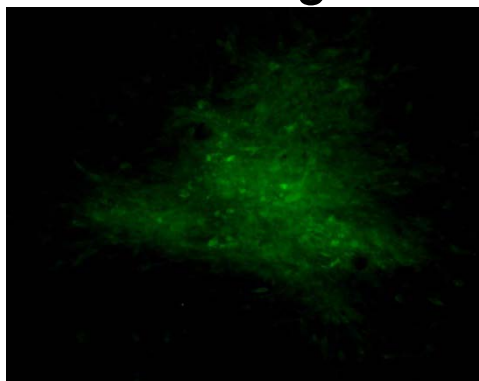


6MIEp 6MIEプロモーター

我々が独自に開発したHHV-6 IE由来プロモーター

水痘 gB

ムンプスHNタンパク



組換え水痘ワクチン感染細胞内で
6MIEプロモーターからムンプスHNの発現を確認した

多価ワクチンの生産・
安定供給につながる

【特許出願】

「プロモーターのエンハンサーおよびその利用方法」（特願2009-205365、H21/9/4）

インフルエンザ不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

Days 0 and 28

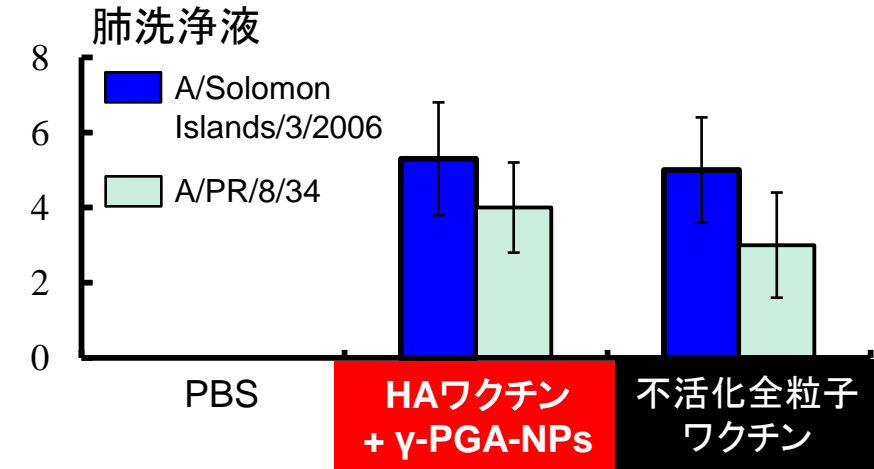
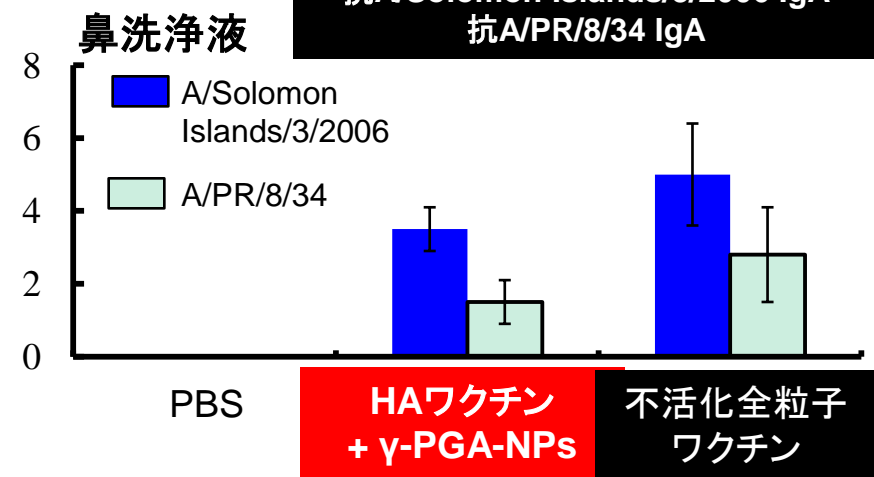
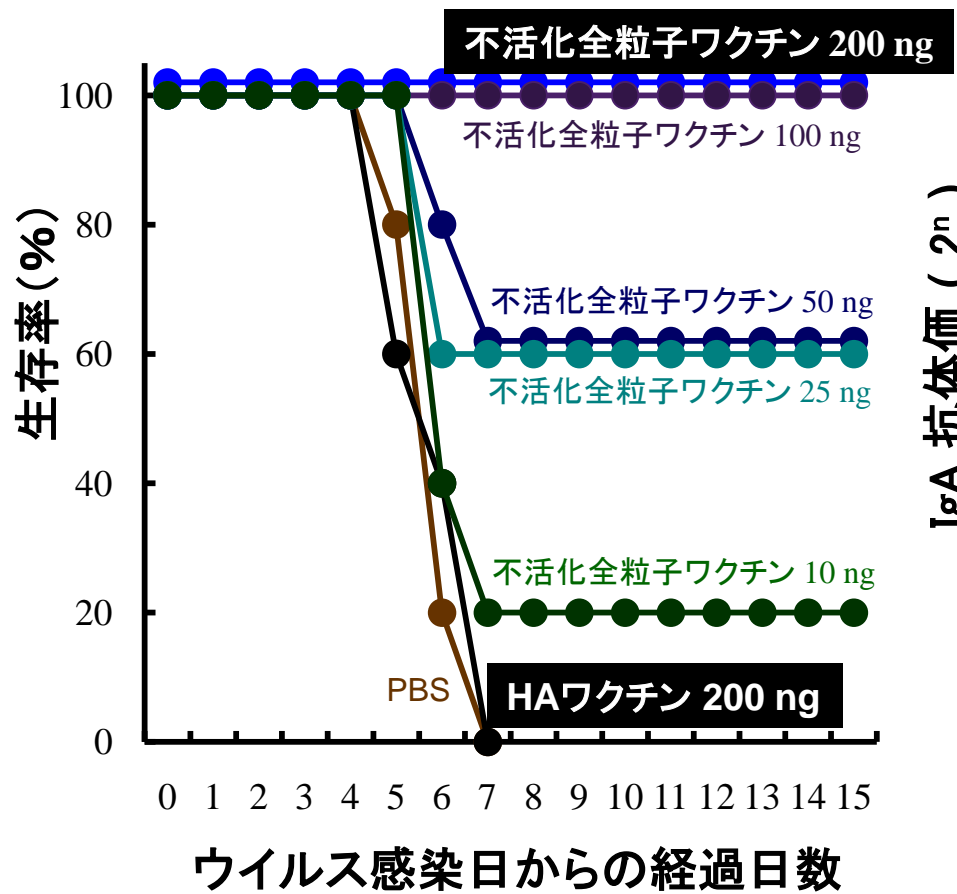
Day 42

インフルエンザHAワクチン
インフルエンザ不活化全粒子ワクチン
経鼻接種 (2回) A/Solomon
Islands/3/2006 (H1N1)

インフルエンザウイルス感染
A/PR/8/34 (H1N1)
鼻・肺洗浄液を採取

マウス生存率の測定

抗ウイルスIgA抗体価測定
抗A/Solomon Islands/3/2006 IgA
抗A/PR/8/34 IgA



全粒子ワクチンによる経鼻接種が交叉防御効果を誘導でき、最も実用化に近いことを示唆⁵⁹

サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究

【研究のねらい】

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

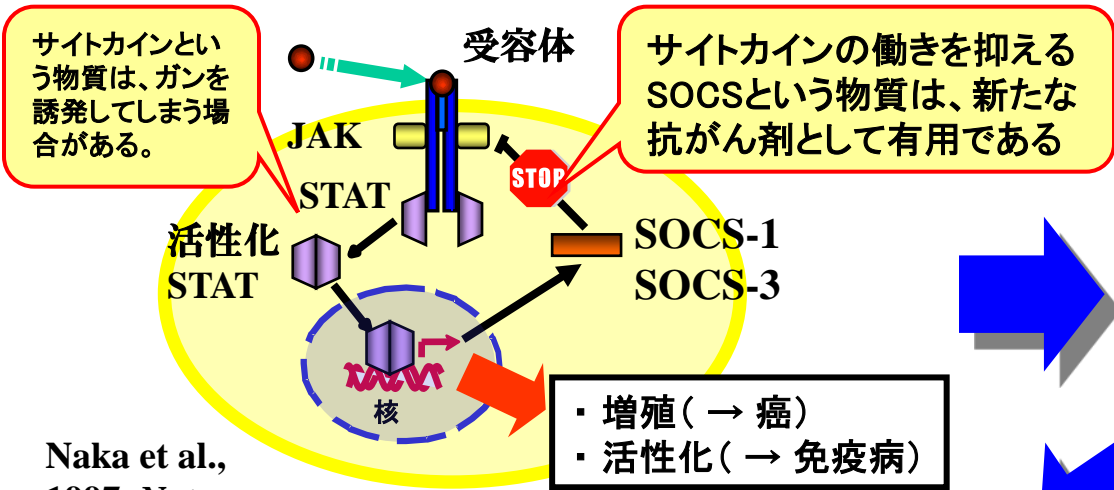
【H21年度の研究内容】

1997年に単離し、機能を解明してきたSOCS分子に関する研究のほか、実用化に向けた以下の研究成果を達成した。

- 1) SOCS分子を用いた癌、特に悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発（マウスにおける系の樹立）を進展させた。
- 2) 難病、癌の病勢、予後を予測しうるバイオマーカーの候補タンパクを同定した。
- 3) 難病に対する新たな抗体医薬品の標的分子の探索および機能解析を進めた。
- 4) プロテオミクスを用いた抗がん剤耐性機序を担う分子を同定した。

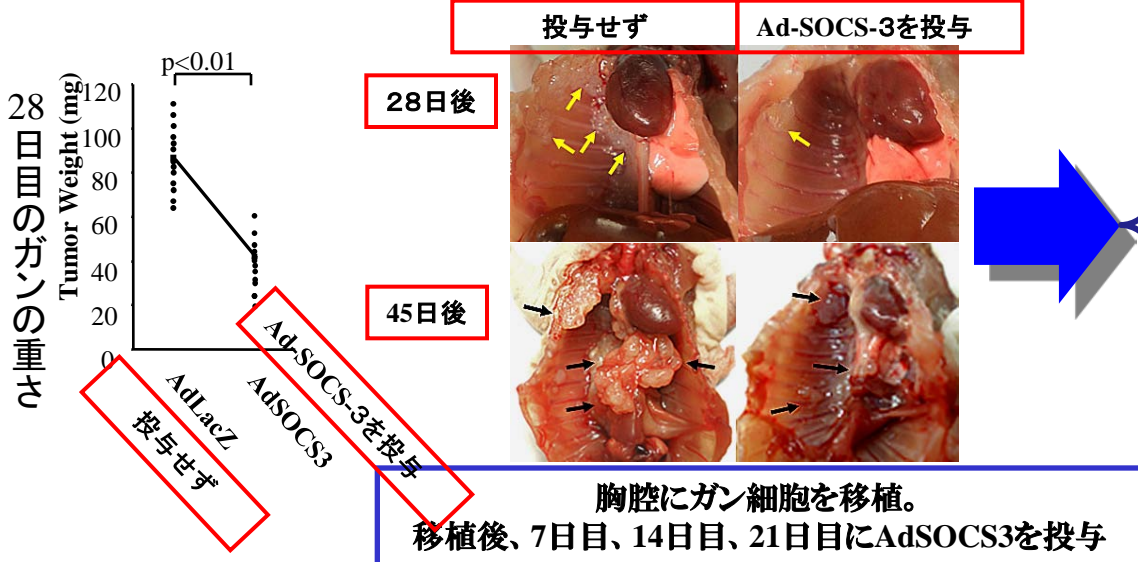
SOCS3を用いた悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発

サイトカイン(細胞間の伝達物質)

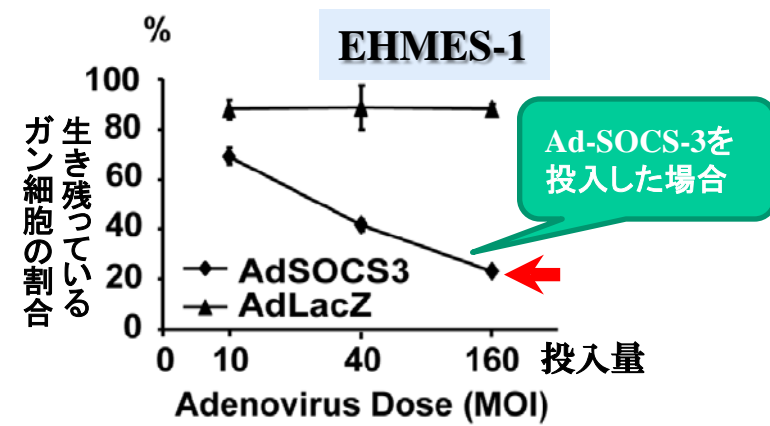


Naka et al., 1997, Nature

Ad-SOCS-3を投与すると、マウスのガン細胞の増殖を抑制できた



Ad-SOCS-3は悪性中皮腫細胞に細胞死を誘導する(試験管での実験)



【成果の用途】
Ad-SOCS-3は、有効な治療法のない **アスベスト**が引き起こす**ガン(悪性胸膜中皮腫)**に対する抗がん剤として有効である

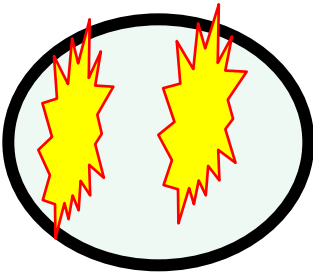
【共同研究】
製薬企業のほか、大阪大学未来医療センター、大阪府立呼吸器アレルギーセンターにて **臨床研究予定**

【特許出願】
SOCS活性化剤を有効成分とする抗癌剤 (特願2008-301919、2008年11月27日)

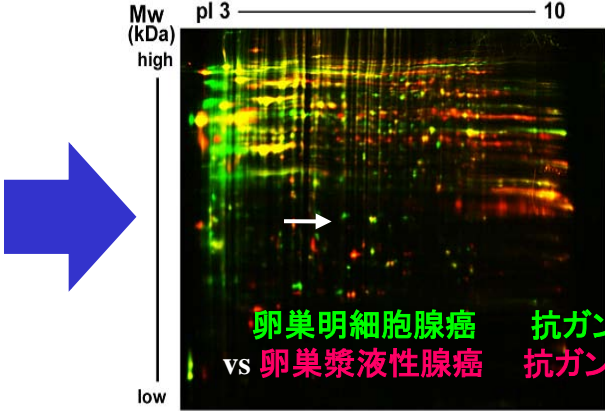
抗ガン剤の効かない卵巣ガンに特有のたんぱく質の解析

2D-DIGE法という解析方法によるタンパク質の解析

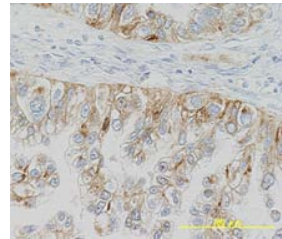
免疫組織を化学染色して Annexin A4が現れるのを確認。



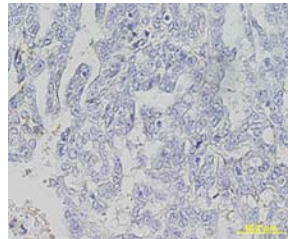
抗がん剤の効く卵巣ガンと、効かない卵巣ガンを分析



抗ガン剤の効かない卵巣ガン

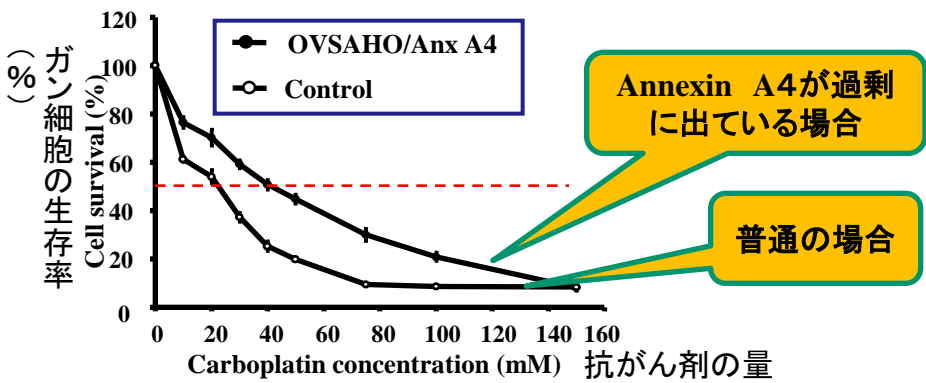


抗ガン剤の効く卵巣ガン



抗癌剤の効かない卵巣ガンの細胞によく現れる Annexin A4 というタンパク質を特定。

Annexin A4は卵巣明細胞腺癌組織によく現れることを確認。



Annexin A4が過剰に出ると、抗ガン剤が効かなくなることを確認。

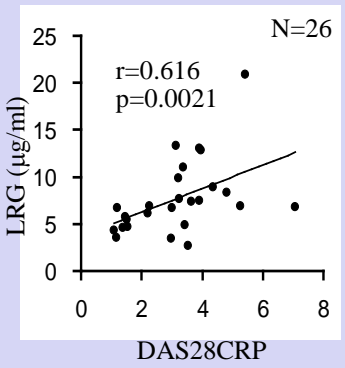
【成果の用途】
Annexin A4は、抗ガン剤が細胞内に入るのを抑制し、細胞外に出るのを促進することで、抗癌剤を細胞から追い出して効かなくする。
Annexin A4の働きを抑える薬を開発すると抗がん剤を効きやすくできる。

【共同研究】
現在、製薬企業とAnnexinA4の働きを抑える物質を探している。

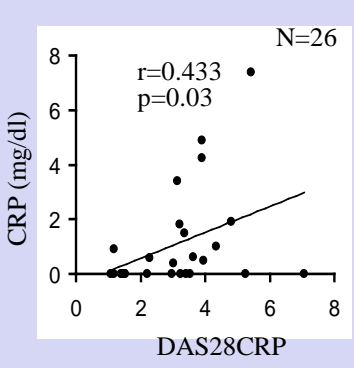
Kim et al., 2009, Int J Cancer

LRG(Leucine Rich $\alpha 2$ Glycoprotein)は血管新生促進作用を有する

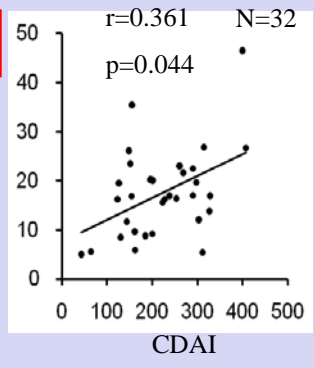
関節
リウマチ



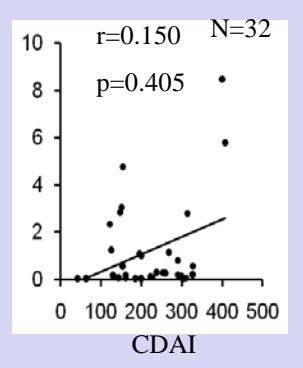
クローン病



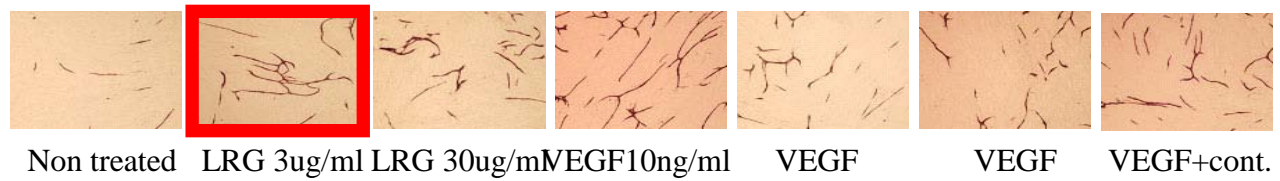
クローン病



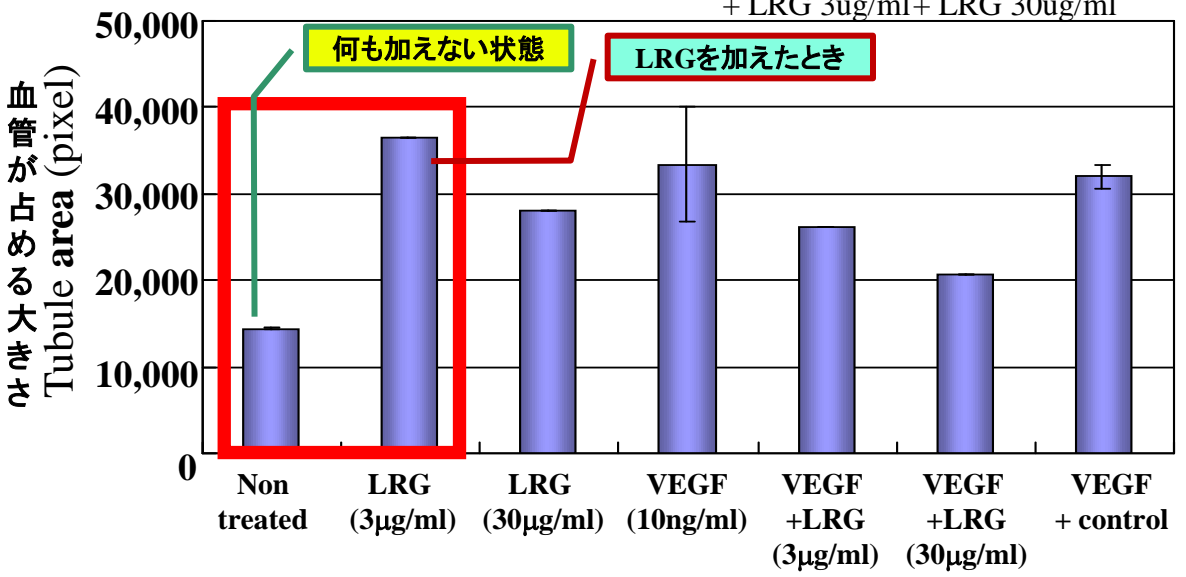
クローン病



LRGはCRPよりも、関節リウマチやクローン病において、強く病気の活動性と相関する Serada et al, ARD 2009



LRG: 糖たんぱく質(今回発見したマーカー)
VEGF: 血管内皮増殖因子
CRP: C反応性たんぱく質(炎症マーカー)

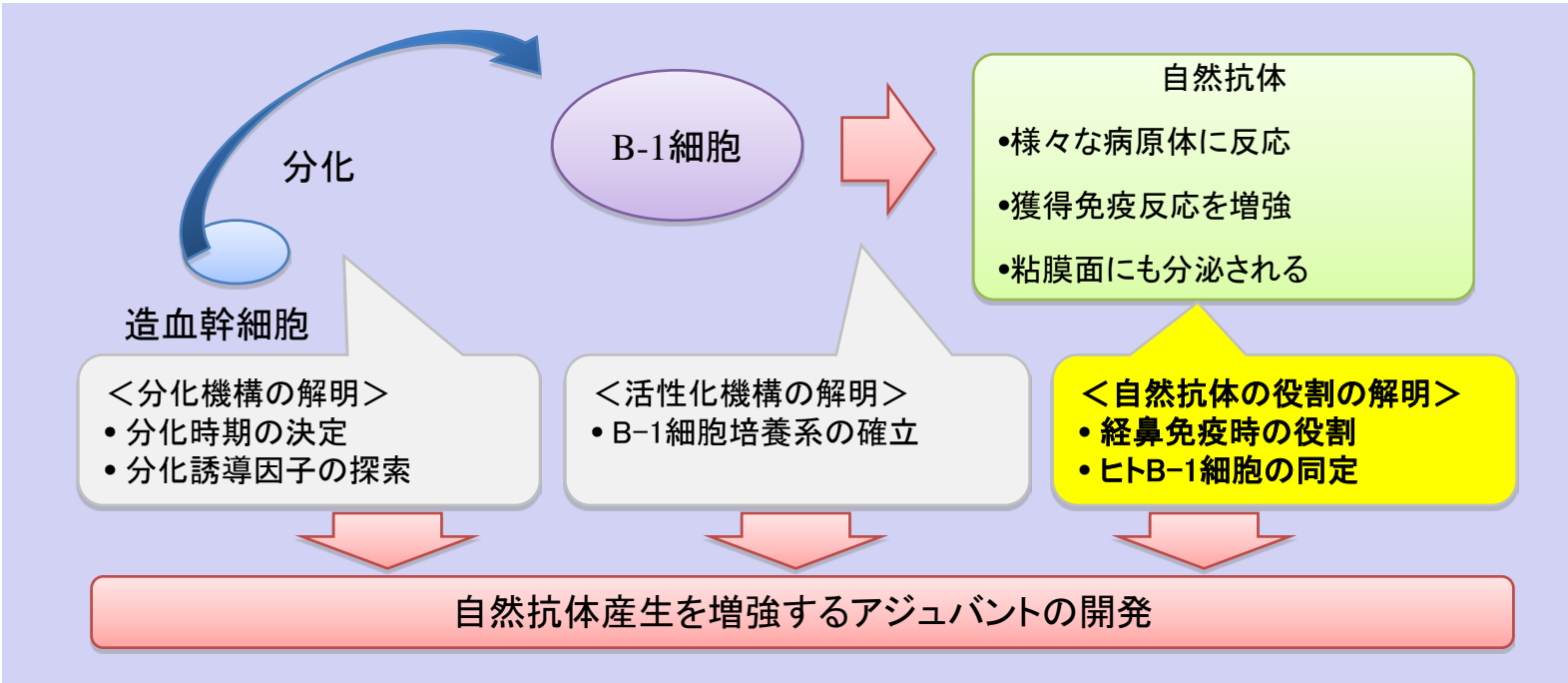
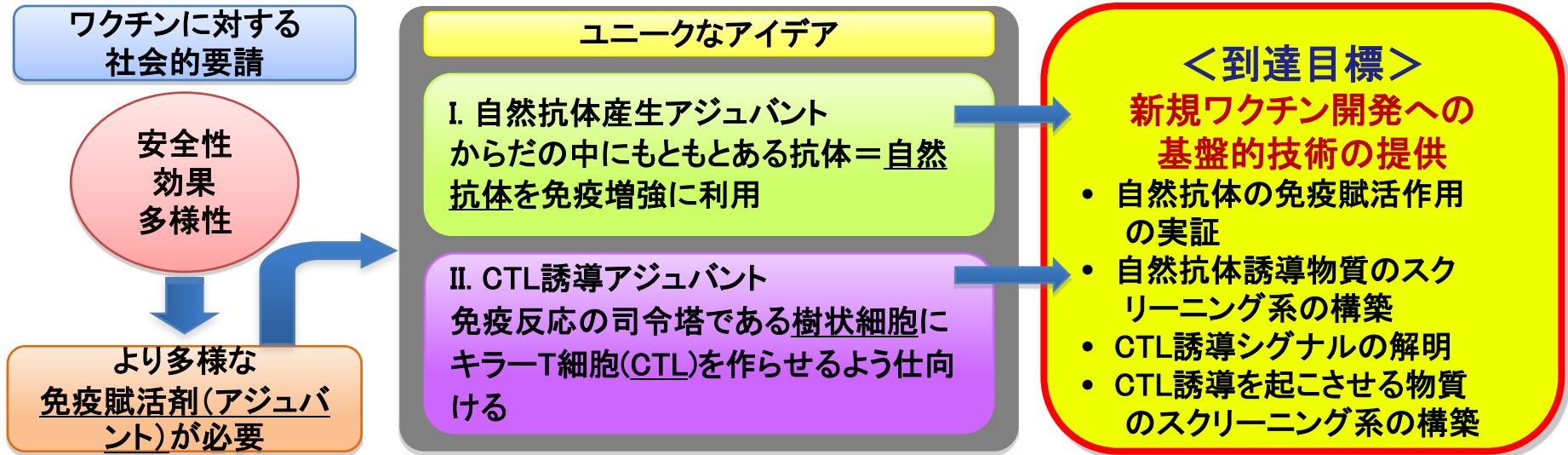


【成果の用途】
LRGは関節炎等の難病の活動性を正確に示す炎症マーカーとして利用できる可能性がある

【共同開発】
製薬企業と臨床試験(治験)を予定

【特許出願】
①「自己免疫疾患検査用バイオマーカー」
特願2009-138408 (H21/6/9)
②「血管新生誘導分子」
特願2009-275254 (H21/12/3)

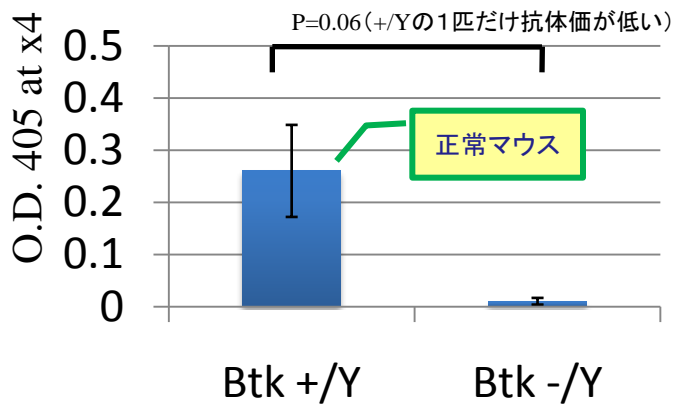
自然抗体アジュバントに関する研究の概要



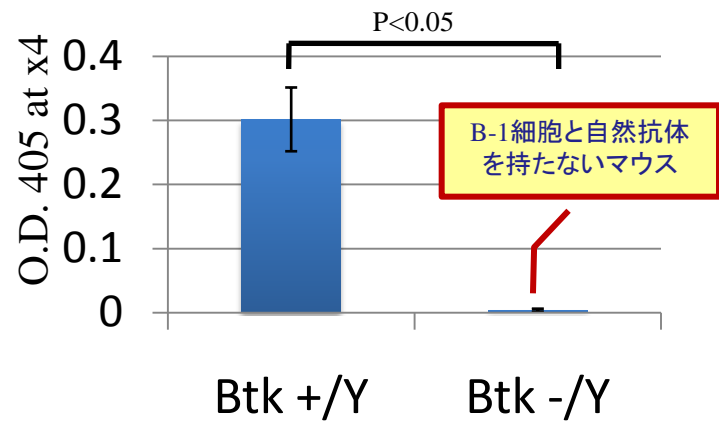
鼻から投与するワクチンの効果発現には自然抗体の役割が重要

Btk欠損(-/Y)マウスおよび対照群(+/Y)にインフルエンザHAワクチンを poly(I:C)アジュバントとともに経鼻投与した(数値:マウス4匹の平均値)

鼻洗浄液中の抗インフルエンザ抗体(IgA)



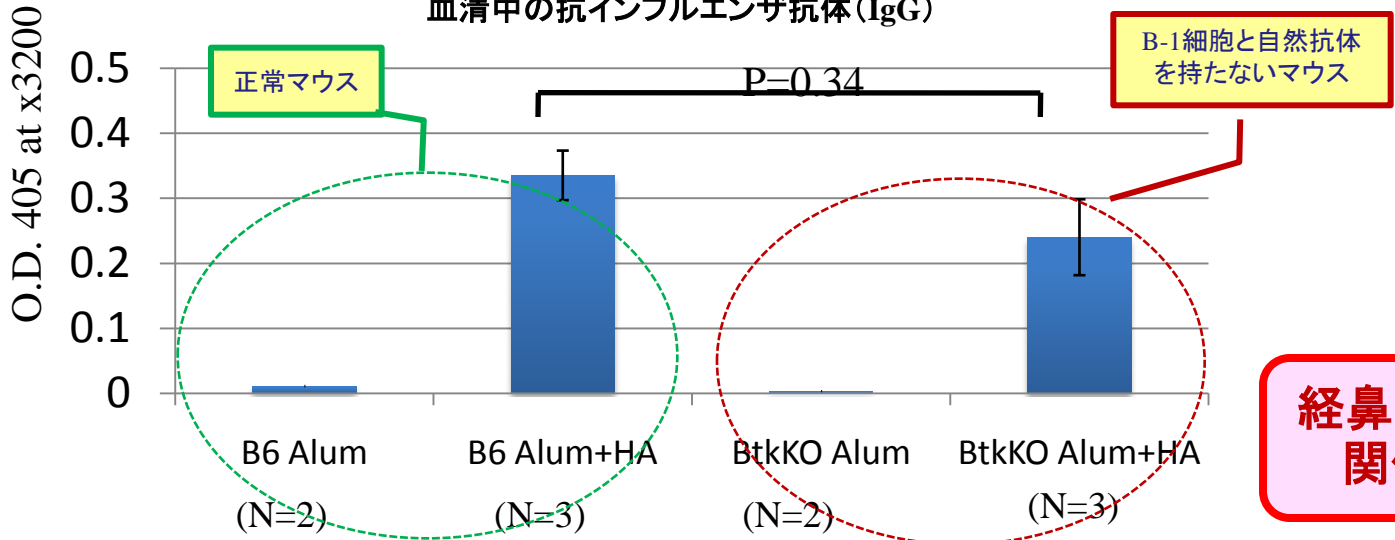
血清中の抗インフルエンザ抗体(IgG)



【経鼻投与の結果】
B-1細胞と自然抗体を持たないBtk 欠損マウスは経鼻ワクチン投与に反応しない

Btk欠損(KO)マウスおよび対照群(B6)にインフルエンザHAワクチンを Alumアジュバントとともに皮下投与した(数値:マウス2~3匹の平均値)

血清中の抗インフルエンザ抗体(IgG)



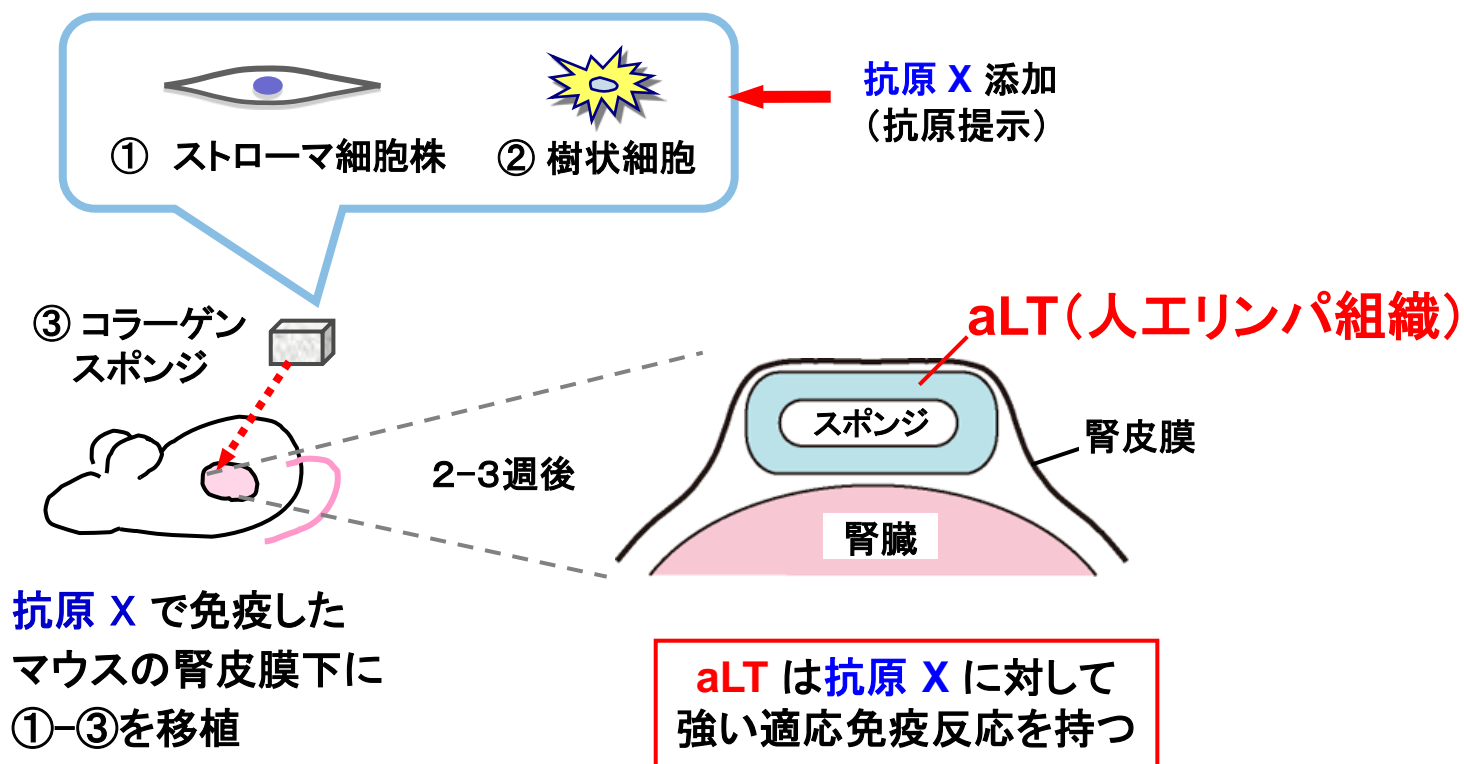
【皮下投与の結果】
ワクチン皮下投与時にはBtk欠損マウスも抗HA抗体を産生する

経鼻ワクチン投与と自然抗体の関係を示した初めての結果

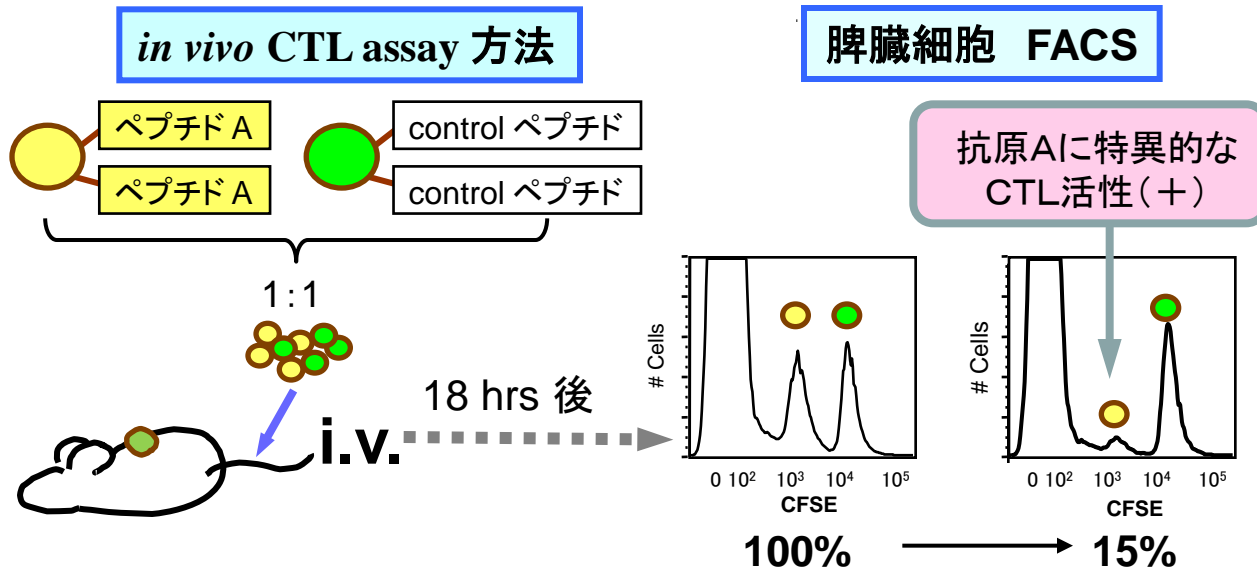
感染症の治癒に当たってはリンパ組織における免疫反応が重要な役割を担っていることから、リンパ組織の構造を模倣した「人工リンパ組織」を用いて新たな免疫系賦活システムを構築することにより、難治性感染症や種々の免疫不全状態、更には悪性腫瘍などの治療応用に向けた可能性を追求する。

【H21年度計画】

- ① 抗腫瘍免疫に関与する細胞の同定
- ② 「質の良い免疫細胞」集積メカニズムの解明
- ③ ヒト化マウスを用いた aLT 構築



抗腫瘍効果を担う細胞の同定



【結果】

免疫方法	aLT による腫瘍治療効果	抗原A特異的 <i>in vivo</i> CTL活性
腫瘍細胞 lysate + alum	高い治癒率	一部のマウスで (+)
抗原A パルス DC	治癒率は劣る	すべてのマウスで (+)

aLT (人エリンパ組織)による抗腫瘍効果 (治療) に関して

【考察】

1. aLT レシピエントマウスの *in vivo* CTL assay
 - 抗原特異性が証明
 - 抗原A特異的キラーT細胞が主体
2. 抗腫瘍効果 (治療効果) の比較
 - 腫瘍細胞 lysate 免疫の方が治療効果が高い
 - ✓ 腫瘍由来抗原の種類が多い

評価シート

9

1. 基盤技術研究 (6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

自己評定S

評価の
視点

新規遺伝子導入技術の開発をベースに遺伝子発現機能や幹細胞の分化の制御を研究することにより、基盤技術研究・生物資源研究を横断的に連結する新規技術を確立するとともに、行政ニーズや社会的ニーズに適切に対応すること。

(6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

★ 日本DDS学会永井賞！

① アデノウイルスベクターに新たな機能を付与した画期的な遺伝子導入・発現制御技術の開発

- ・アデノウイルス(Ad)・E1遺伝子の3'非翻訳領域に、正常細胞で高発現するmiRNAの標的配列を挿入した安全性の極めて高い制限増殖型Adの開発に成功した。
- ・short-hairpin RNA発現カセットを4つ搭載したAdベクターを開発し、RNA干渉による遺伝子発現抑制効率を向上させることに成功した。
- ・他機関との共同で進めている遺伝子治療臨床研究に使用する安全性の高いAdベクターの作製に成功した。

② 新規ベクターの有効性、安全性評価とワクチン・遺伝子治療への応用

- ・他機関と共同で、遺伝子治療臨床研究に使用する安全性の高いAdベクターを効率良く作製することに成功した。

③ 遺伝子導入・発現制御技術による医薬品候補化合物探索のための特異的細胞、動物評価系の開発

- ・ヒトES細胞やiPS細胞から分化誘導した内胚葉細胞に対し、肝分化に重要な遺伝子であるHex遺伝子をAdベクターを用いて効率良く導入することにより、難関とされていた幹細胞からの肝細胞への高効率な誘導に成功した。

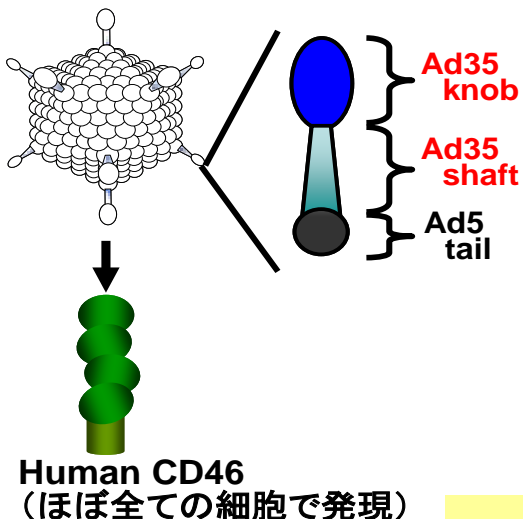
④ Adベクター投与後の自然免疫誘導メカニズムの解明

- ・Ad由来の小分子RNA(VA-RNA)が、自然免疫誘導に関与していることを世界で初めて明らかにした。

発現効率の高い新たなファイバー改変Adベクターの開発

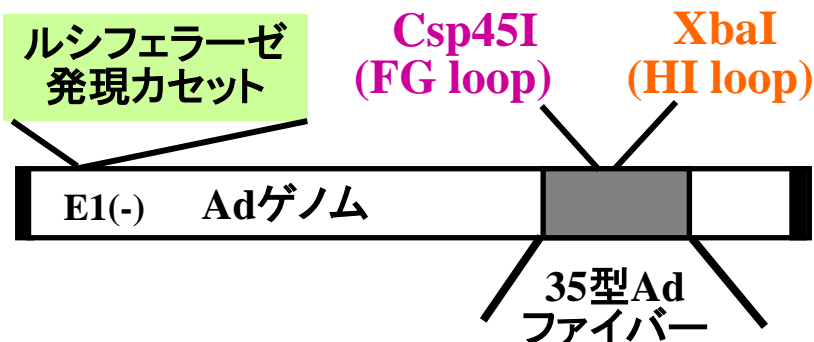
目的 外来ペプチド挿入部位として適したFG、HIループ両方に外来ペプチドを挿入することにより、更なる遺伝子発現効率の向上を目指した。

35型Adファイバーを有した
ファイバー置換型
Adベクター



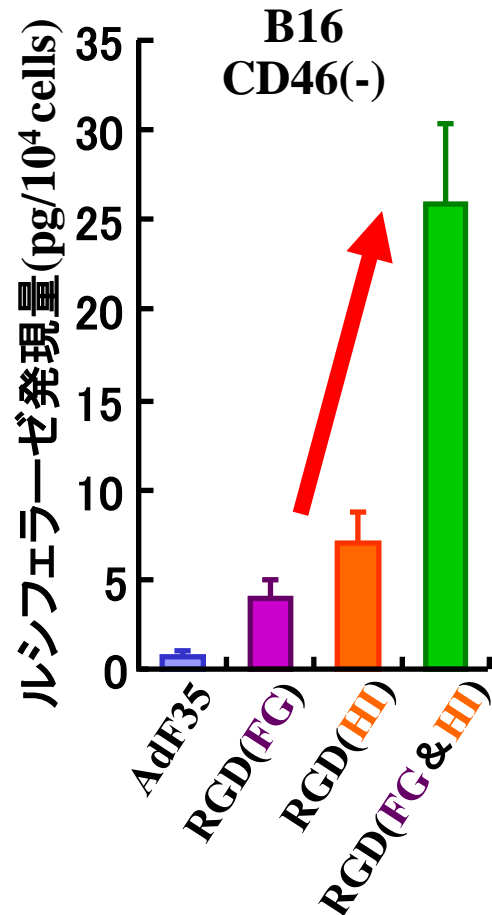
ダブルターゲティングAdベクター

FG・HI loop の両方に外来ペプチドを
挿入可能なファイバー置換型Adベクター



二箇所に同一のペプチド挿入
↓
遺伝子発現効率の更なる増強

それぞれの部位に異なるペプチド挿入
↓
異なる種類の細胞に特異的に遺伝子導入



FG・HIループ両方に外来ペプチド挿入可能な、遺伝子発現効率の高い、新たなファイバー改変Adベクターの開発・改良に成功した。

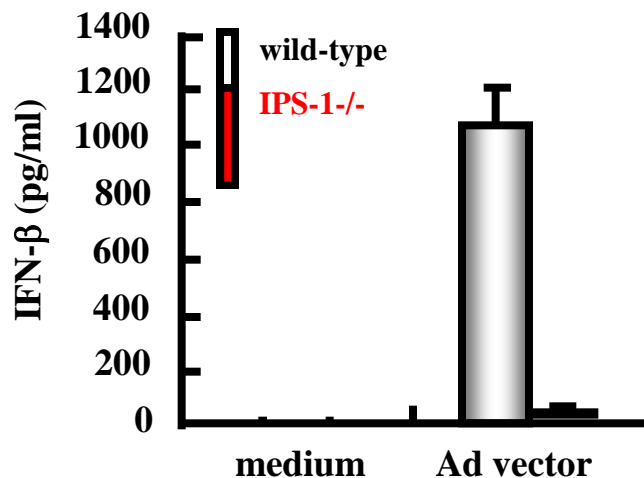
真にターゲティング能を有したAdベクターの基盤ベクターになる。

Adベクターによる自然免疫誘導メカニズムの解明

目的 種々のAd(ヘルパー依存型Adベクター、VA-RNA欠損Ad)を用いることにより、VA-RNAのIFN(インターフェロン)産生に及ぼす影響について検討する。

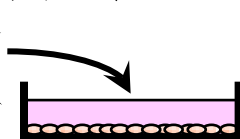
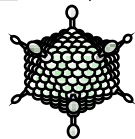
H20年度の結果

IPS-1(細胞質内でRNAを認識する自然免疫受容体のアダプター分子)がAdベクターによるIFN産生に必須

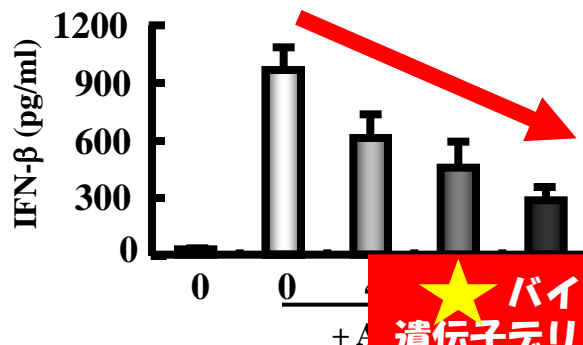
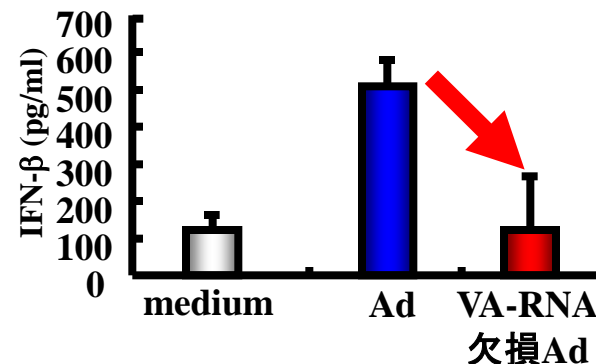
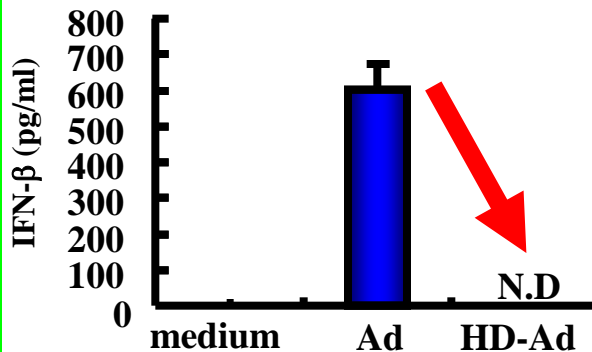


AdベクターによるIFNの産生には**RNA**が関与している可能性が示唆された。そこで、Adがコードする小分子RNAであるVA-RNAに着目した。

各種Ad(ベクター)



IFN-β産生の検討 (ELISA)



HD-Ad : 全てのウイルスタンパク質やウイルスRNAコード遺伝子を欠損させたヘルパー依存型Adベクター。VA-RNAも産生されない。

★ **バイオフィォーラム優秀発表者賞!**
遺伝子テリバリ研究会シンポジウム奨励賞!

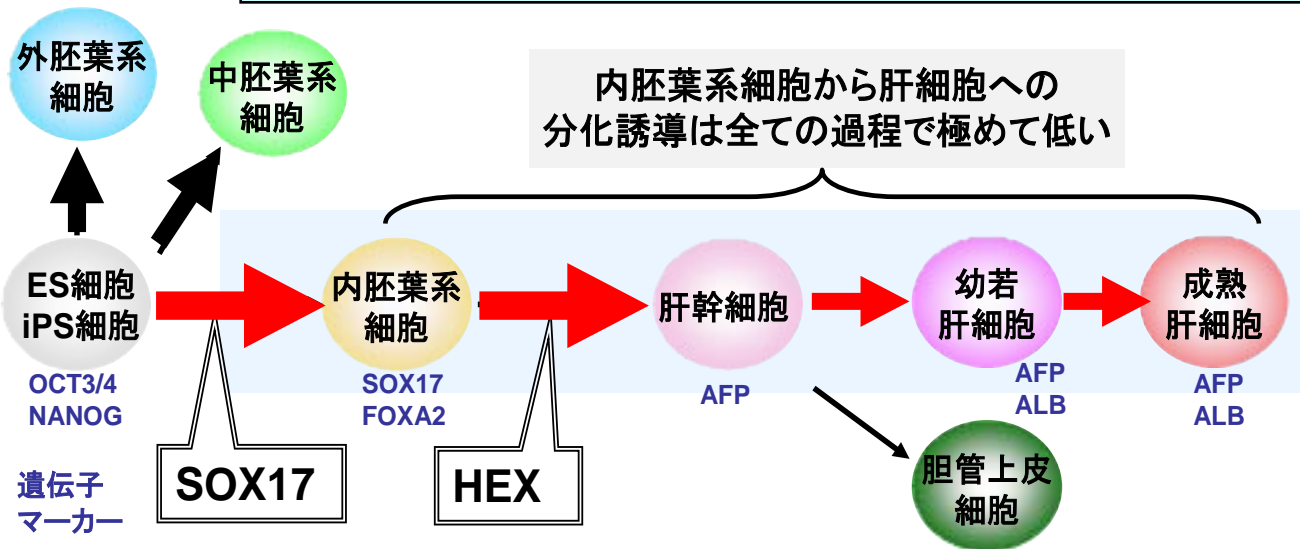
Adがコードする小分子RNAであるVA-RNAが発現しないAd(ベクター)を用いることで、IFNの産生にVA-RNAが重要な役割を担っていることが示された。

VA-RNA欠損Adベクターの作製を行うことで、副作用の少ないAdベクター開発が可能

世界初!

スーパー特区研究の推進②(ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築)

改良型アデノウイルスベクターによるiPS細胞等から肝細胞への分化誘導



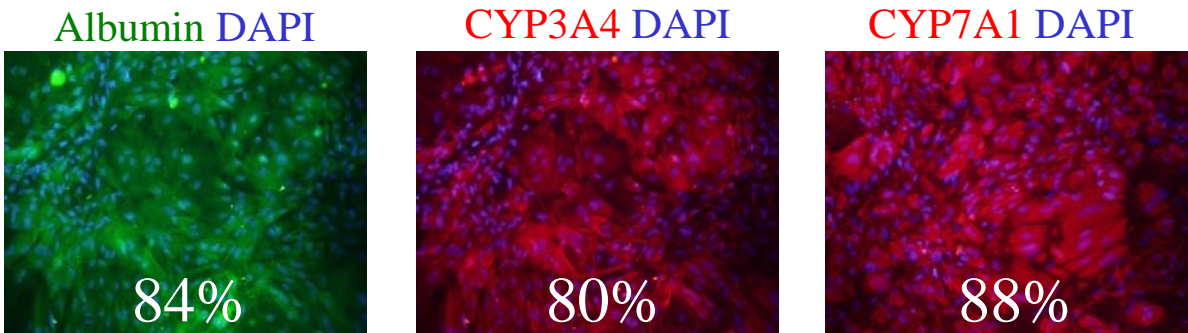
Adベクターは、
 (1) 染色体への遺伝子挿入がないこと、
 (2) 一過性の遺伝子発現を示すこと、
 (3) 100%の効率で遺伝子導入できることから、
 “細胞分化の方向付け”
 を行う目的には最適のツール

↓

発生段階を模倣した
 遺伝子発現の制御が可能!

改良型Adベクターにより造血幹細胞、間葉系幹細胞、ES細胞、iPS細胞への高効率遺伝子導入が可能!

アルブミン、薬剤代謝酵素陽性細胞の出現



ES細胞やiPS細胞、間葉系幹細胞から骨芽細胞や脂肪細胞への高効率分化制御に成功
 K. Kawabata et al., Mol. Ther. (2005)
 K. Tashiro et al., J. Gene Med.(2008)
 K. Tashiro et al., BBRC.(2009)
 K. Tashiro et al., Stem. Cells (2008)

初代培養肝細胞と同等の薬物代謝酵素活性を有するヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞の作製に成功!

SOX17によるヒトiPS細胞から内胚葉系細胞への分化誘導

目的 Adベクターを用いて内胚葉関連遺伝子SOX17を未分化なヒトiPS細胞へ導入することにより、内胚葉系細胞への効率の良い分化誘導法を確立する。

AdK7-EF-SOX17

Activin A, bFGF
laminin
5 days

ヒト
iPS細胞

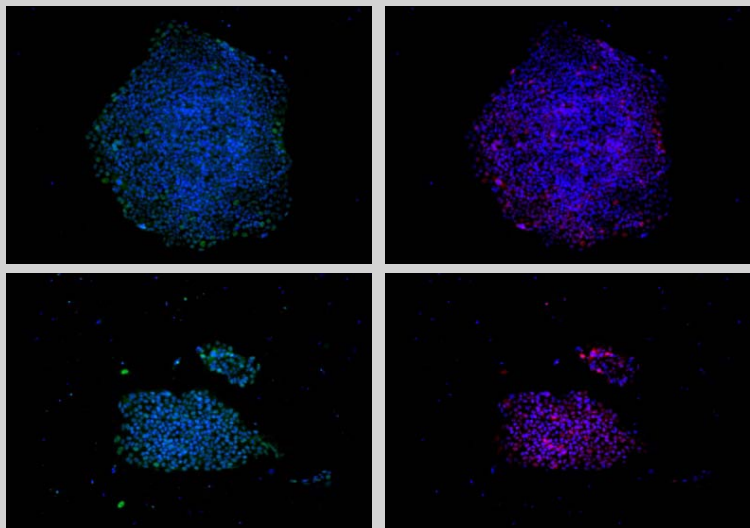
内胚葉系
細胞

培養5日目

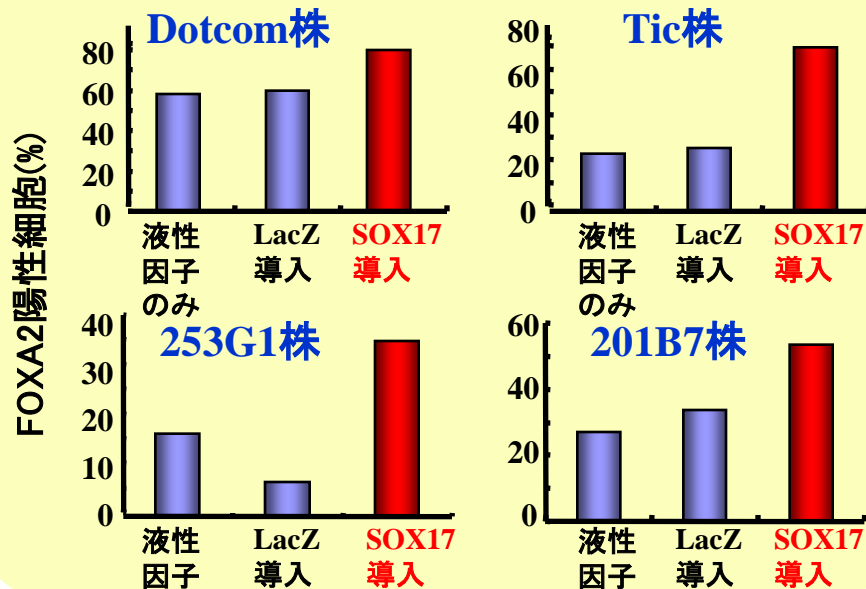
内胚葉系細胞分化効率の評価
(qRT-PCR, 免疫抗体染色)

ヒトiPS細胞由来内胚葉系細胞の出現

AdK7-EF-SOX17
液性因子のみ



SOX17による内胚葉系細胞陽性率の上昇



★ 日本DDS学会優秀ポスター賞！

★ 日本組織培養学会奨励賞！

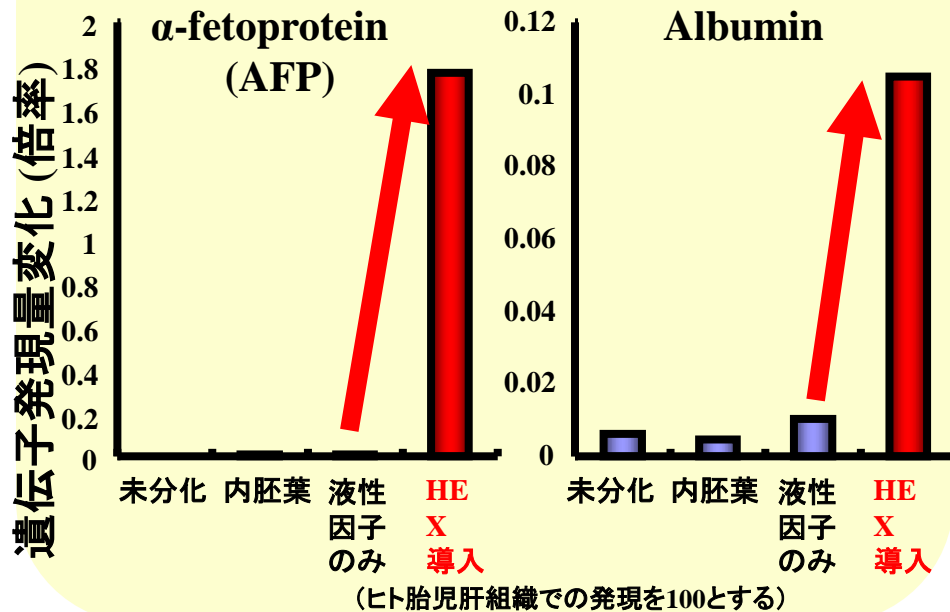
Adベクターを用いてヒトiPS細胞へSOX17遺伝子を導入することにより、
様々なヒトiPS細胞から、従来よりも効率良く内胚葉系細胞へ分化誘導可能になった。

HEXによる内胚葉系細胞から肝幹細胞への分化誘導

目的 Adベクターを用いてHEX遺伝子をヒトES細胞やiPS細胞由来の内胚葉系細胞へ導入することにより、肝幹細胞への効率の良い分化誘導法を確立する。

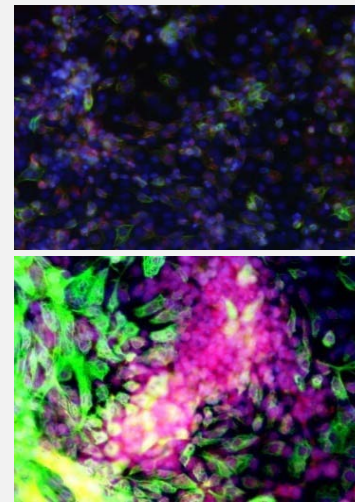


HEXによる肝細胞関連遺伝子の発現量上昇

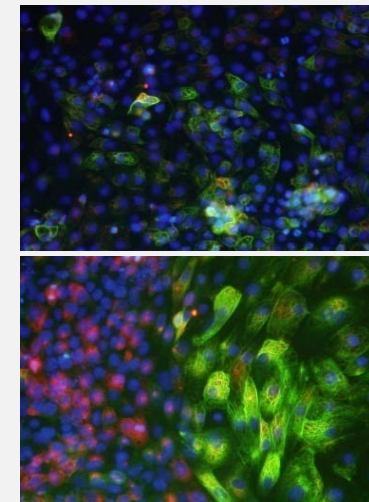


肝幹細胞、肝細胞および胆管上皮細胞の出現

AdK7-EF-HEX
液性因子のみ



α-fetoprotein (肝幹細胞)
CK7 (胆管上皮細胞)
DAPI (細胞核)



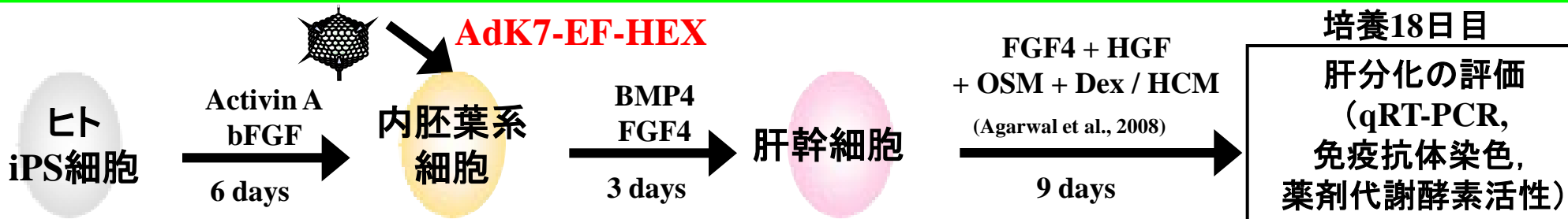
Albumin (肝細胞)
CK7 (胆管上皮細胞)
DAPI (細胞核)

★ 肝細胞研究会優秀演題賞！

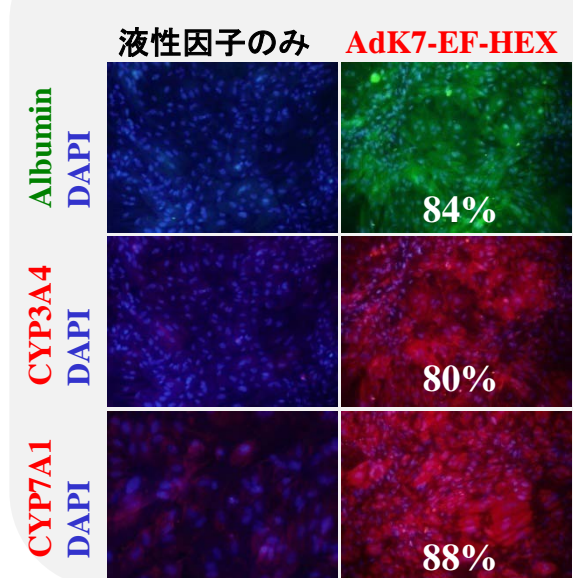
Adベクターを用いてヒトES細胞やiPS細胞由来の内胚葉系細胞へHEX遺伝子を導入することにより、従来よりも飛躍的に効率良く、肝幹細胞を分化誘導可能になった。

HEXによる肝幹細胞から肝細胞への分化誘導

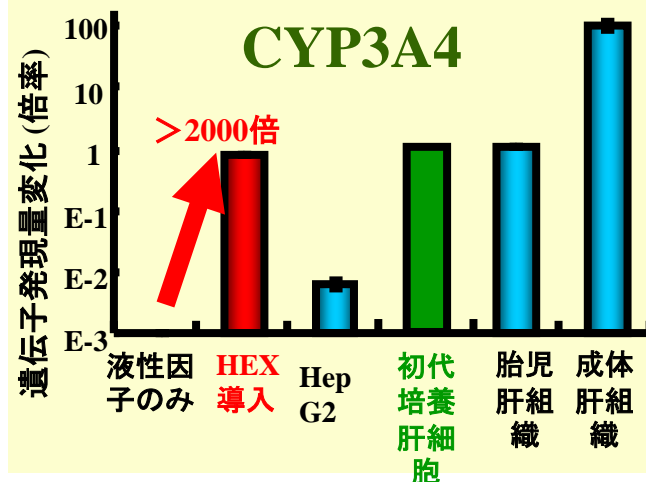
目的 Adベクターを用いてHEX遺伝子を導入することにより得られた肝幹細胞から機能性のある肝細胞への分化誘導を行う。



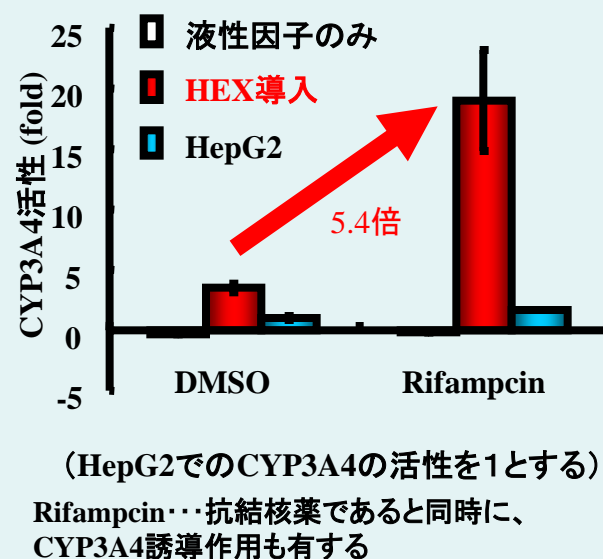
アルブミン、薬剤代謝酵素陽性細胞



HEXによる薬剤代謝酵素の発現量上昇



CYP3A4の代謝活性および薬剤応答能



胎児期に相当した機能性のある肝細胞を分化誘導することができた。

特許出願!

今後は成体肝細胞と類似した細胞の分化誘導法の確立を目指す。

新聞報道!
(日経・読売他計4紙)

評価シート

10

2. 生物資源研究

(1) 遺伝子、(2) 培養細胞、(4) 実験用小動物

自己評定A

評価の
視点

H21年度までに以下の目標数値を達成すること:

- ①神経疾患関連遺伝子約400種以上のcDNAクローンを収集、
- ②カニクイザル5,000種、チンパンジー1,000種以上の標準遺伝子クローンを解析、
- ③遺伝子分譲年間供給件数約100件、
- ④培養細胞の年間供給件数3,500件、
- ⑤有用な10系統の疾患モデル動物の開発、
- ⑥疾患モデルマウス25系統以上の資源化、
- ⑦年間マウス系統分譲数25件、
- ⑧毎年40種類の培養細胞を収集保存。

(1) 遺伝子

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

(2) 培養細胞

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

(4) 実験用小動物

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

生物資源研究事業の概要

高水準の生物資源供給による研究開発支援

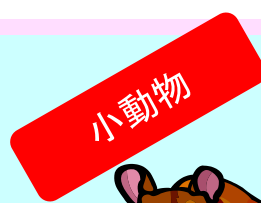
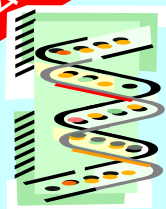
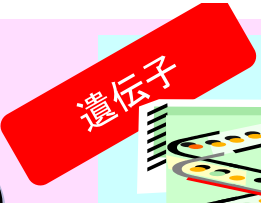
BT戦略大綱 (H14.12.6) 「生物遺伝資源の充実の重要性」
産業利用上極めて重要 → 産業競争力の基盤強化

医薬基盤研究所

生物資源の
・収集・確保
・品質管理
・情報管理



霊長類の供給機能と
医科学研究機能を
併せ持つ国内唯一の施設
・高齢ザル
・家族性疾患モデル 等



研究用生物資源の
収集・保全・安定供給を行う
国内有数の総合生物資源バンク



薬用植物に関する
国内唯一の
総合研究施設
・バイオテクノロジー応用研究
・種苗供給
・栽培技術の指導 等



企業・研究者・研究機関による利用



生物資源研究事業によるメディカルバイオリソースネットワーク

疾患関連バイオリソースのネットワーク整備

病院等



- 患者由来試料情報
 - ・匿名化された基本的な診療情報
 - ・所在情報
- 多型DNA試料
- 各種疾患モデル動物
- 樹立細胞株 (ES細胞、幹細胞、培養細胞)
- バイオリソースに関連する治験、臨床研究実施情報 等

国立試験研究機関



- 評価モデル資源
- 疾患モデル資源
- 化学物質によるリソースの影響情報 等

基盤研



ヒューマンサイエンス振興財団

（基盤研の生物資源の一部(細胞・遺伝子・小動物等)を配分）

19年度より着手



合同倫理検討会

メディカルバイオリソースDB

疾患関連生物資源情報に関する統合化DB及び事務局機能

- ・リソース所在情報の共有
- ・付加情報の統合及び高度化
- ・リソースの利用条件の整理 等

- ヒト組織
- 細胞
- 遺伝子
- 小動物
- 霊長類
- 薬用植物 等

バイオリソース所有・配分機関

リソース配布

研究機関・医療機関
製薬企業

収集、開発協力と所在情報共有

各省連携

- ・リソース所在情報交換等

文部科学省

経済産業省

農林水産省

研究連携

遺伝子資源に係る業績のまとめ

○生物資源の収集・維持管理

☆ヒト疾患関連遺伝子の資源化

昨年度までに収集したヒト疾患関連遺伝子クローンについて、それぞれのクローンのシーケンスを確かめた上、615種を資源化し分譲可能とした。

項目	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
神経疾患関連遺伝子 (累計)	235	466	466	466	466
神経以外の疾患関連遺伝子(累計)	0	508	508	730	730
収集合計 (累計)	235	974	974	1196	1196
分譲可能数 (累計)	0	0	499	499	1114

目標を大幅に上回り達成!

【ヒト疾患関連遺伝子】
 総計1,114種を資源化し、分譲可能とした。
 (中期目標:神経疾患関連遺伝子400種以上収集)

○霊長類 cDNA クローンの開発

☆ヒトの難病などの疾患の病態解明や治療につながる世界有数のデータベースの基盤整備が進んだ

項目	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
カニクイザルのヒト標準遺伝子クローンの開発数	2,572	2,700 (累計 5272)	4,401 (累計 9,673)	2,166 (累計 11,839)	1,295 (累計 13,134)
チンパンジーのヒト標準遺伝子クローンの開発数	368	1,000 (累計 1,368)	3,000 (累計 4,368)	2,998 (累計 7,366)	3,379 (累計 10,745)

目標を大幅に上回り達成!

○カニクイザル統合データベースの維持・管理

☆カニクイザル cDNA データベース Qfbase: 5,248クローンを追加。

☆カニクイザルマイクロサテライト種: 95種追加。

☆ヒト疾患に対応するカニクイザル遺伝子探索のため、対応するヒト遺伝子情報を記載。

目標を大幅に上回り達成!

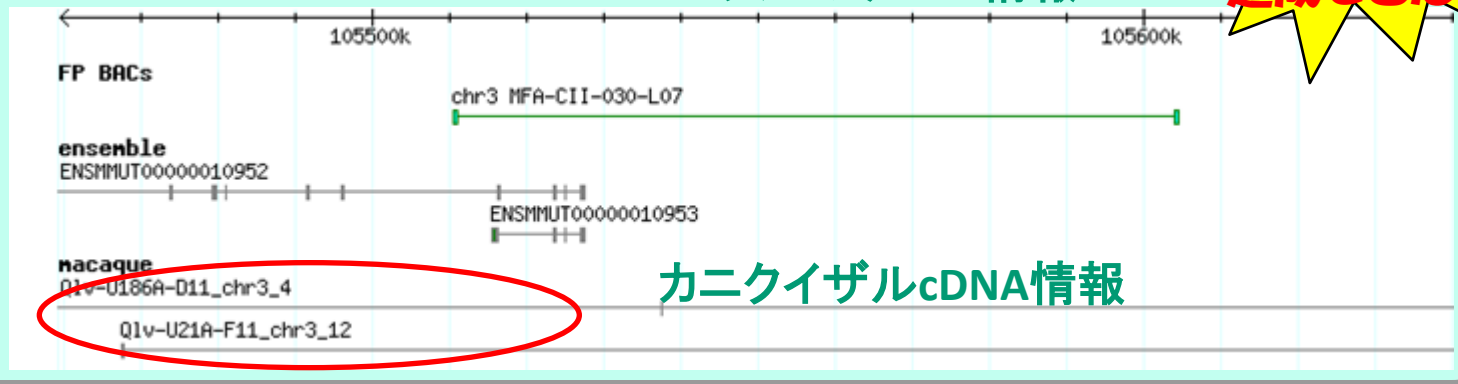
カニクイザル実験施設

ヒト難病・疾患研究利用を目的とした カニクイザルゲノム統合データベースの整備



サルのゲノム情報

目標数値は
達成できた!



カニクイザルcDNA情報

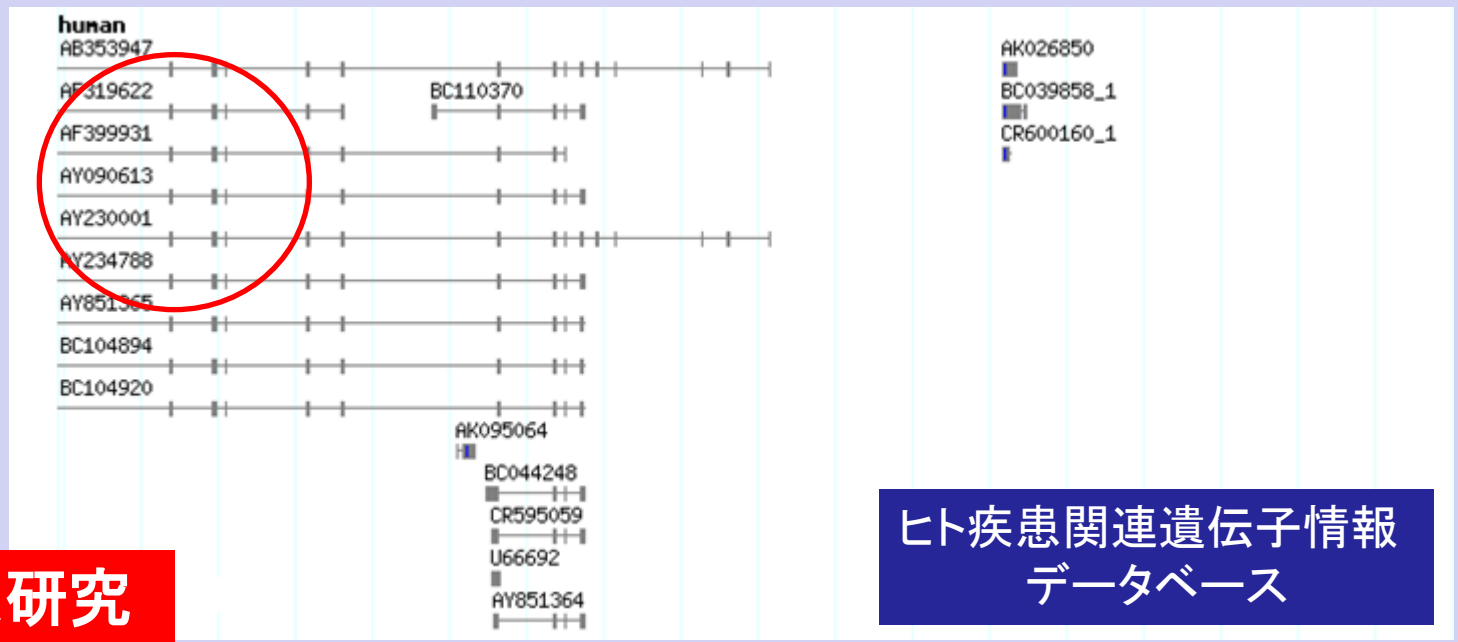
遺伝性疾患ザル

- 拡張性心筋症
- 黄斑変性症
- パーキンソン病
- プリオン病 等

病態モデル



ヒトの遺伝子情報

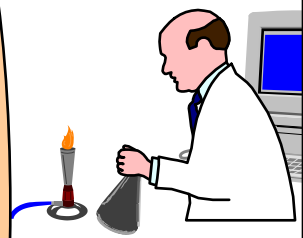
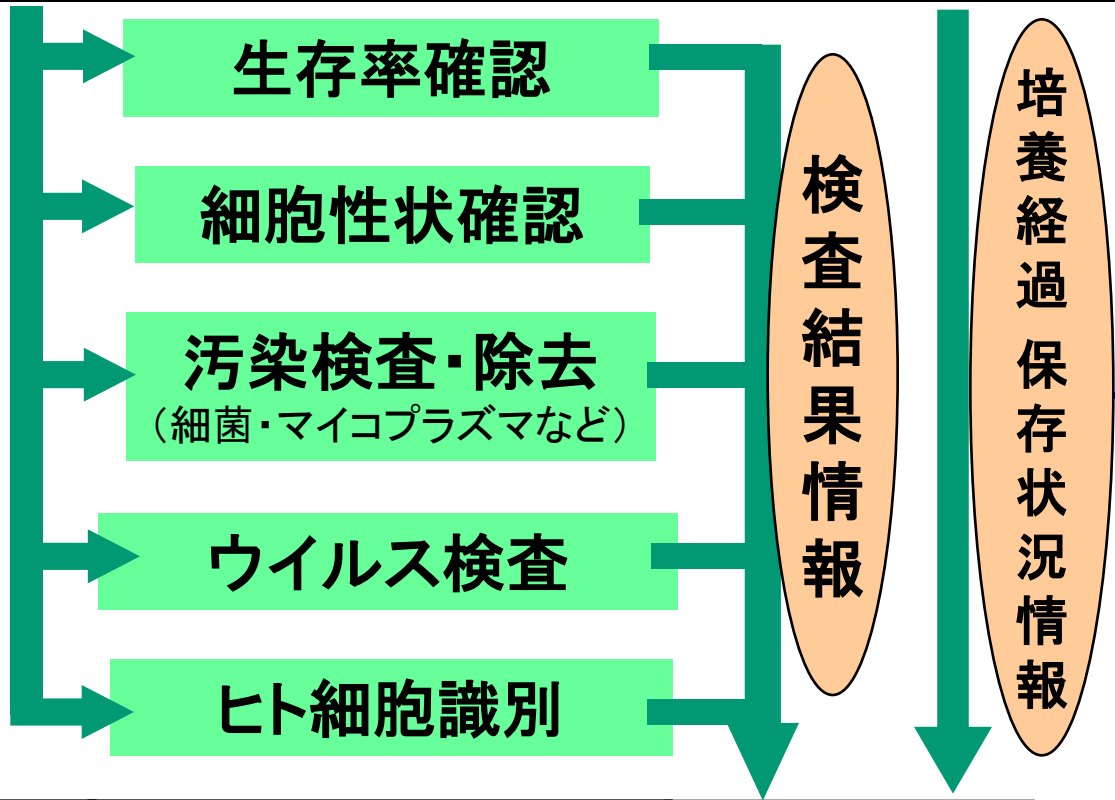
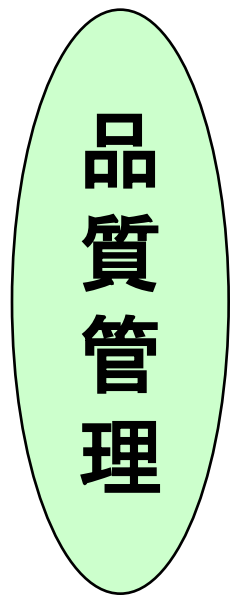


ヒト難病・疾患研究

ヒト疾患関連遺伝子情報
データベース

細胞資源の収集・供給、高度な品質管理体制の確立

細胞培養・保存管理

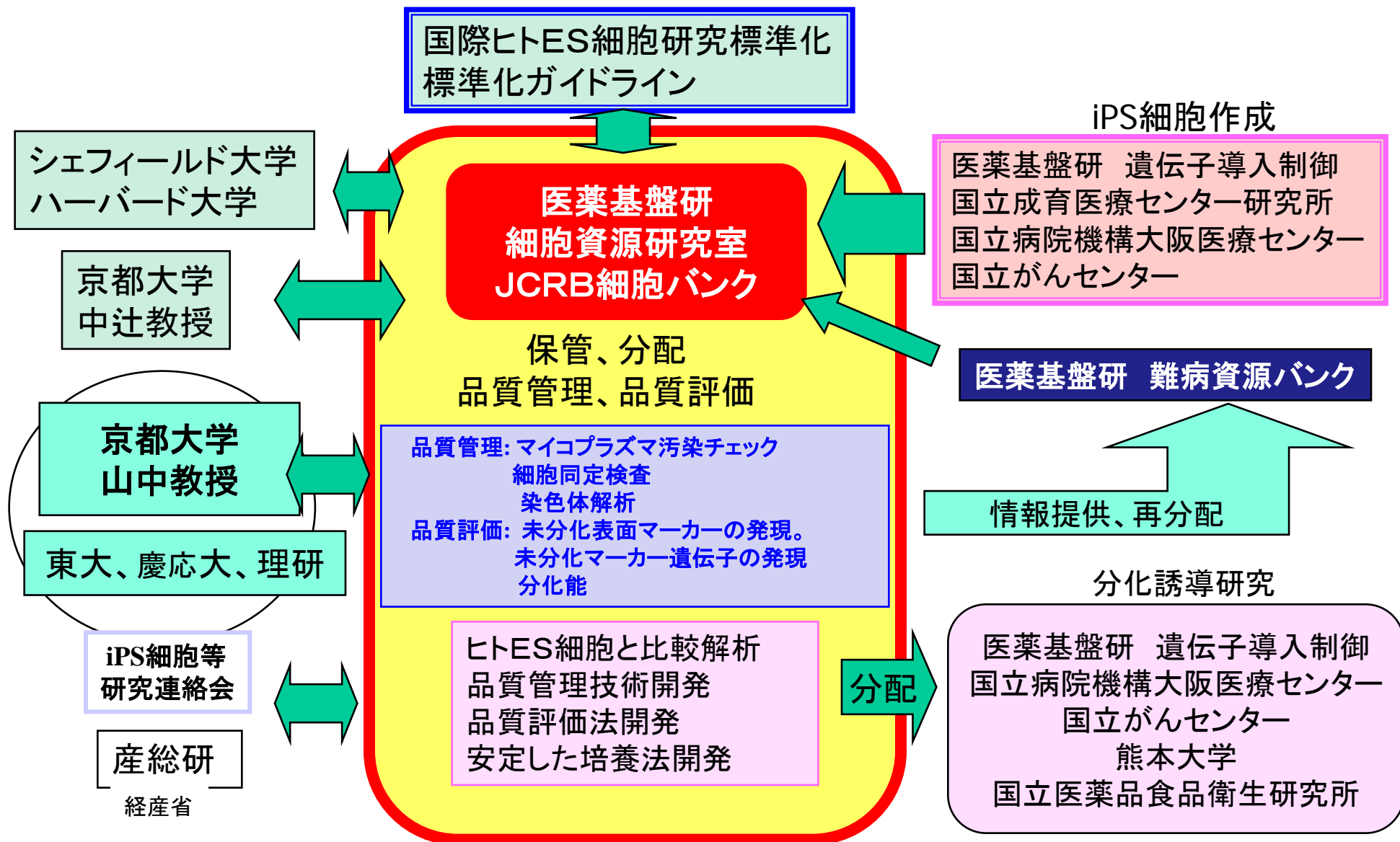


企業・研究者・研究機関

情報管理



新規毒性評価系構築体制におけるJCRB細胞バンク(当研究室)の役割



細胞資源業務に係る業績のまとめ

(1) 細胞の収集、維持、品質管理、長期安定的保存、供給

- ◇新規資源化: 60 (目標:40)種【内訳:一般細胞55種 + ヒトiPS細胞5種】
- ◇ウイルス検査: 本年度65種の細胞を検査し、これまでに576種の検査終了(陽性:48細胞)
- ◇年間供給数: 5710 (目標:3500)アンプル【内訳:HS財団経由分譲 5616アンプル、独自分譲 94アンプル】

(2) 情報提供による貢献等

- ◇新規登録細胞に関する各種情報をデータベース登録、利用者への提供
 - ・技術情報提供
 - 細胞培養講習会開催(品質管理、日本組織培養学会と連携 / 研究支援=国内向)
 - ヒトiPS細胞培養実習(分譲時のサービス)
- ◇クロスカルチャーコンタミネーションへの対応
 - ・標準プロトコール策定、統合データベースの構築
- ◇メールマガジン: 年4回発行

(3) ヒト由来研究資源等の研究倫理及び共同利用体制構築に関する基盤整備

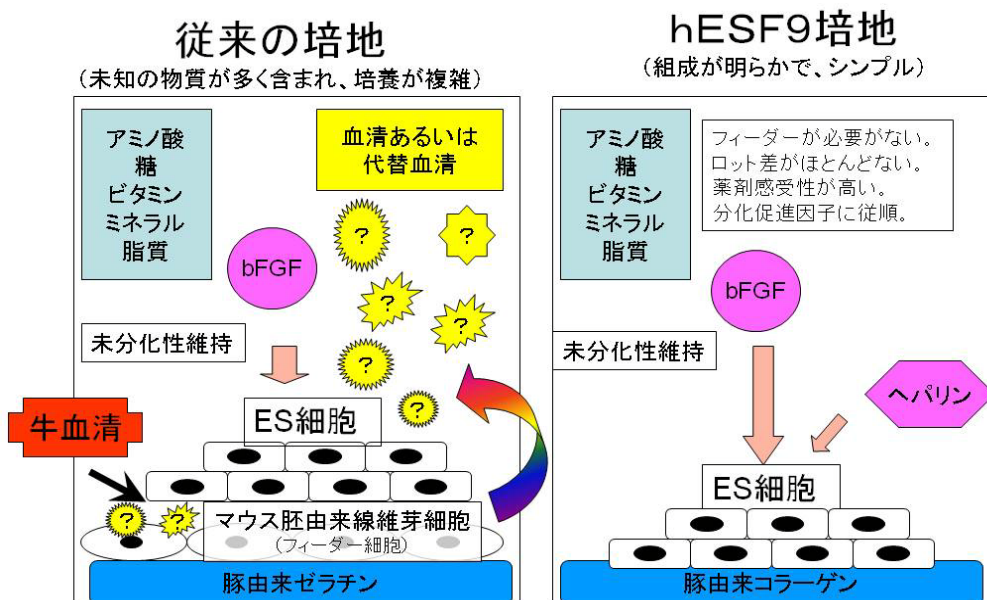
- ◇ヒト生物資源・創薬モデル動物の所在情報データベース(ホームページの全面改訂を実施)
 - ・新規登録件数:16185件 内訳:7事業 15800件 + H20年度収集分385件
- ◇生物資源共有におけるリスクマネジメントの在り方
 - ・国内実態調査の結果と海外における利用枠組みについて報告
- ◇国立高度専門医療センターのネットワーク化による生物資源所在データベースの構築
 - ・連携会議設立の合意(医薬基盤研究所参画)
- ◇情報提供 国内外での招待講演・学会発表等24件実施
 - ・生物資源・創薬も出る動物研究事業に関するセミナー開催
 - ・生物資源・創薬も出る動物研究事業に関する合同班会議の開催

ヒト幹細胞資源研究の進展：無血清培地の開発

Defined serum-free culture condition

既知の物質よりなる培養条件の開発が世界的に求められている

- ◆ヒトES細胞用無血清培地hESF9を開発
- ◆創薬研究に資するヒトiPS細胞培養のための工夫改良



【開発培地の改良点】

1. 毎回同じ結果が得られる
2. ロット差がない
3. 添加因子の影響が正確に解析できる

本研究所における疾患モデル動物開発の特色ある点

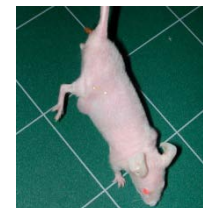
(1) 疾患モデル動物開発

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

(2) 実験動物バンク事業

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

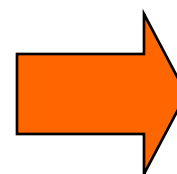
疾患モデル動物



医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ

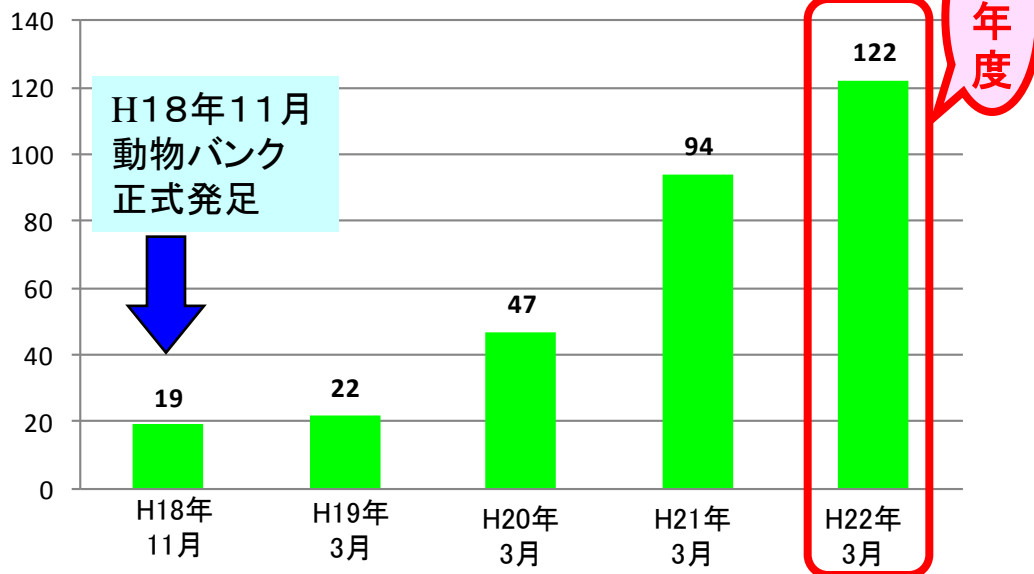


☆医薬品開発の促進
☆難病治療の促進

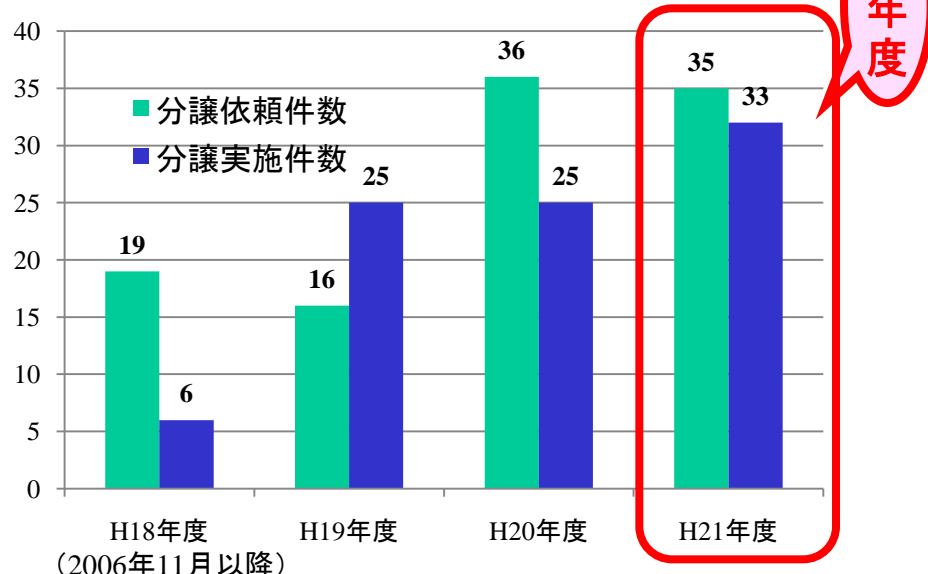


国民の
健康維持推進へ

①分譲可能系統数



③マウス分譲



②寄託件数

寄託系統数 : 22

資源化系統数: 28

目標数値は
すべて達成
できた!

④実験動物サポートサービス

	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度
マウス凍結胚・精子の保護預かり (継続分含)	16	24	62	138
胚凍結	0	6	4	30
精子凍結	6	1	6	22
凍結胚からの生体作出	3	4	2	19
凍結精子からの生体作出	2	0	0	1
合計	27	35	74	210

今年度
3倍増
(昨年度比)

政策的に重要な難病など疾患モデル動物開発

◎先天代謝異常症(ライゾーム病)モデル開発

➢ 難病(特定疾患)であり、多くは治療法未確立、予後不良

新規治療薬(ケミカルシャペロン)開発用としてヒト型マウス作製



1. GM1-ガングリオシドーシスモデル

ヒト乳児型変異 β -Gal(R457Q)マウス2ライン(Tg/KO, ヒト型マウス)を樹立した。

2. ファブリ病モデル

昨年度までに開発したGb3合成酵素Tgマウス/ α ガラクトシダーゼA KOマウス(ファブリ病モデルマウス)を用い、新規治療薬の治療実験に成功した。(共同研究先:国際医療福祉大、鳥取大、大分大学)

◎新規プリオン病モデル開発

プリオンの感染成立に関与すると考えられる分子の過剰発現マウス4ラインを、プリオン感染実験のため感染研に供給した。プリオンバイオアッセイ系、治療薬開発系として期待。(共同研究先:国立感染症研究所)

◎生活習慣病モデル開発

昨年度までに開発したATF3 Tgマウス(肥満研究用モデル)の成果を論文発表(Circ Res)した。(共同研究先:東京医科歯科大学)

◎その他

ddYクローズドコロニーから疾走を伴うてんかん様発作を起こす個体から、新たな自然発症てんかんモデルマウスの系統化に成功した。(独自研究)

共同研究でアルツハイマー病モデルマウスを開発し、研究成果を論文発表(BBRC, PNAS)すると共に、国際特許出願した。(共同研究先:大阪大学)

共同研究で血管病モデルマウス5系統の作製を開始した。(共同研究先:国立循環器病センター研究所)

所内共同研究:免疫関連KOマウス1系統(免疫シグナルプロジェクト)、miRNA関連KOマウス2系統(遺伝子導入制御プロジェクト)を作製し、がん関連Tgマウス3系統(プロテオームリサーチプロジェクト)の作製を開始した。

腎疾患モデルマウスの解析、改良

課題

ネフローゼマウス(ICGN)は自然発症モデルとして有用

【改良前の問題点】

病態進行が急速、個体差大、維持繁殖困難

→このため薬効評価に利用することが困難

検討

＜ネフローゼマウスを解析し、改良する検討を実施＞

病態進行メカニズムを解明し、改良型モデルマウスを作成

↓

ネフローゼマウス(ICGNマウス)の原因遺伝子の一つ

Tensin2 (8bp deletion→直後にstop codon)を同定

↓

コンジェニック系統を作成(C57BL/6およびDBA/2)

↓(現在、12世代)

コンジェニック系統は軽度の腎症を発症

改良できた!

結果

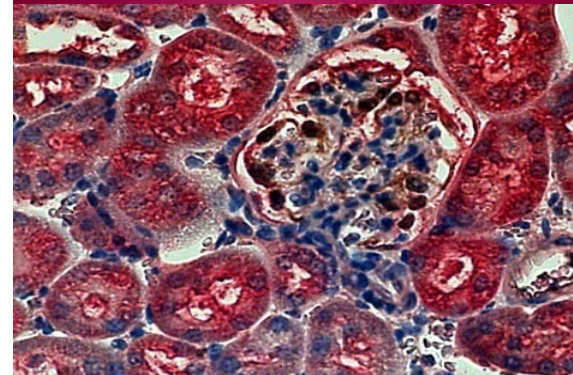
改良型ネフローゼモデルマウス

【改良後のメリット】

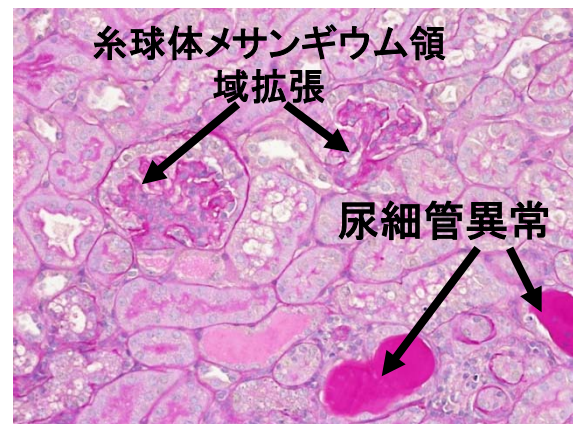
病態進行緩やか、個体差小、維持繁殖容易

→薬効評価に利用できるネフローゼモデルとして期待大

H21年度の分譲開始から大手製薬会社による薬効評価系への利用数が増えている



正常腎、tensin2



DBA/2コンジェニック♂20週齢

評価シート

11

2. 生物資源研究

(3) 薬用植物

自己評定S

評価の 視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等が適切に行なわれており、データベース整備など生物資源を利用する研究者への支援が適切に行なわれていること。各研究課題について適切に研究が進められ、研究の成果が得られていること。

(3) 薬用植物

① 薬用植物等の収集、保存、情報整備及び行政的要請への対応

- ・シャクヤク等の新品種の開発、各種種子の採取・収集・保存、約4000種類の植物の栽培・維持、各種栽培試験の実施、低温保存法の開発、研究者への種子等の提供など、生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等を適切に実施した。
- ・国内で唯一の薬用植物データベースの構築を推進し、公開を開始した。

② 薬用植物等の保存、増殖、栽培、育種に必要な技術並びに化学的、生物学的評価に関する研究開発

- ・シャクヤクの新品種登録のために、開花数が少なく生産栽培においてつぼみの除去作業が省力化可能な系統(「べにしずか」)について、新品種として出願申請を行った。また、カンゾウについて、グリチルリチン酸高含有7系統及び日本薬局方規定値2.5%を満たした2系統、計9系統について植物特許の出願申請を行うとともに、これらの大量増殖を実施中である。また、温暖地向けのハトムギ新品種を開発して種苗登録を申請した。
- ・ミャンマー等の薬用植物エキス71種の抗リューシュマニアスクリーニングを行った。平成17年度からの累計では343種について抗リューシュマニアスクリーニングを行い、中期計画を大幅に上回る成果を達成した。

北海道研究部

筑波研究部

筑波研究部和歌山園場

種子島研究部

薬用植物：医薬品及びその原料、健康食品等として重要

栽培技術の確立と野生薬用植物の栽培化

新品種等の育成・作出

樹木園 Arboretum



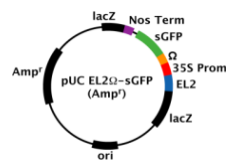
ケシ種子



硫酸処理



Plasmid DNA添加



1.5% Suc, WPGHF培地

(20℃、明所)



薬用植物資源の量的確保

生薬を応用した例



ナショナルレファレンスセンターとしての役割

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

バイオテクノロジー等の応用

有効成分の解析と医薬品
リード化合物の探索

薬用植物資源の収集・維持管理に関する業績

中期計画を大幅
に上回り達成!

●薬用植物の栽培・維持と種子交換・保存用種子の採取

約4,000系統の植物を栽培・維持し、種子交換・保存用として895点(野生種子:290点, 栽培植物種子:605点)の種子を採取・調製した。

●種子交換による薬用植物種子の収集

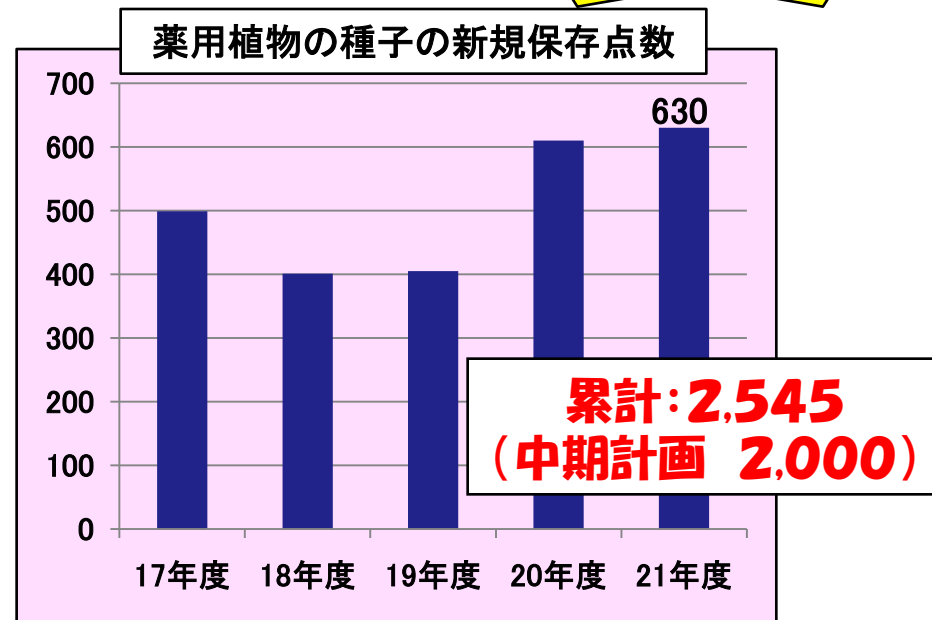
オトギリソウ属120点, ケシ属86点, カンゾウ属31点, マオウ属14点, 乱用や健康被害等が懸念される植物種子84点等を含む696点を収集した。

●ソロモン諸島の有用植物資源調査に伴う植物の収集

植物体として80点, 種子として25点の植物を導入した。

●平成21年度栽培指針作成業務実績

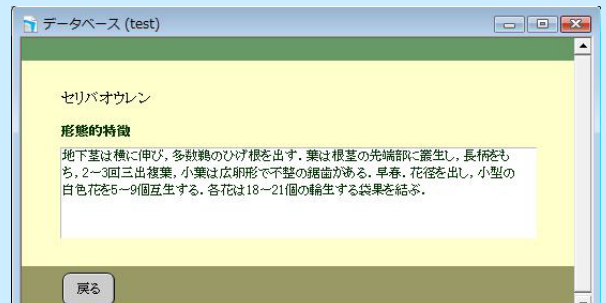
イカリソウ、エンゴサク、カキドウシ、クソニンジン、トウガンの5種について、「薬用植物栽培・品質評価指針 Part12」を作成した。



国内唯一の薬用植物データベースとして、ホームページ上で公開！

中期計画達成！

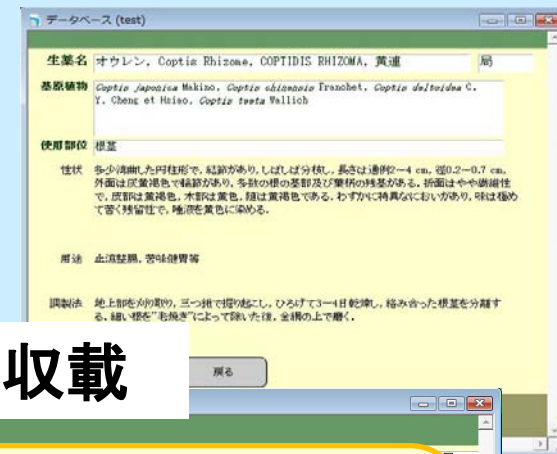
生育・栽培情報



植物情報



生薬情報



センター保有の重要薬用植物119種を収載

特徴

- ・情報の相互参照が可能
- ・直感的な検索・操作が可能
- ・全体を俯瞰的に把握できる

情報を「点」ではなく
「線(ネットワーク)」でとらえられる
業務・研究・発想の「思考ツール」

国内唯一！の薬用植物のリファレンスセンターが提供する
薬用植物総合データベースへと展開

2010年3月31日よりインターネット公開(薬用植物資源研究センターHP)

3品種の育成に成功！：「北のほと」「はとろまん」「べにしずか」

中期計画達成！

(1) ハトムギ新品種「北のほと」

安全性の高い国内産品であり、大規模機械化栽培の実用化を目指す。

2008年：国産生薬(株)が利用権を有償で取得して商業生産を開始(約 8 ha)

2009年度の生産・試験栽培

生産栽培(8.8 ha)(名寄市 1 ha, 士別市 3 ha, 東川町 0.5 ha, 八雲町 4.3 ha)

試験栽培(0.6 ha)(芽室, 上士幌, 幌加内, 池田)(種子島研究部)

※約9haの規模で実施し、約9tの収穫物が得られた。



(2) ハトムギ新品種「はとろまん」

- ・温暖地向け品種である。
- ・果実および子実(種子)が大きい。
- ・粒重型の高収量品種である。

関東以西の温暖な地域での栽培・普及が期待される。

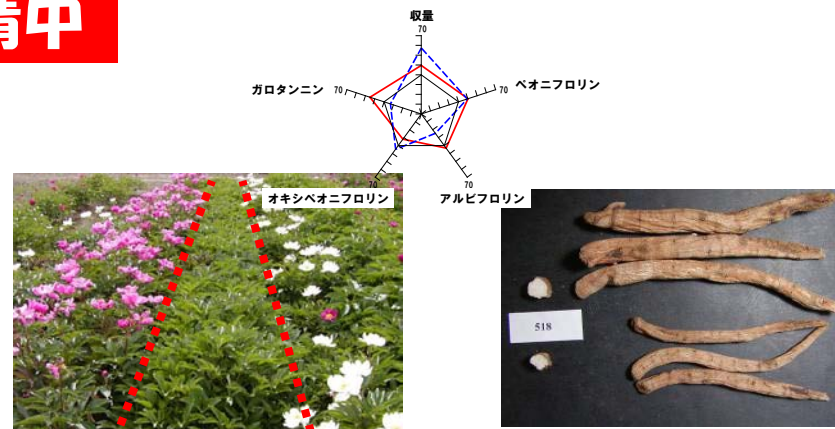


※種子島研究部から種苗登録申請中

(3) シャクヤク新品種「べにしずか」

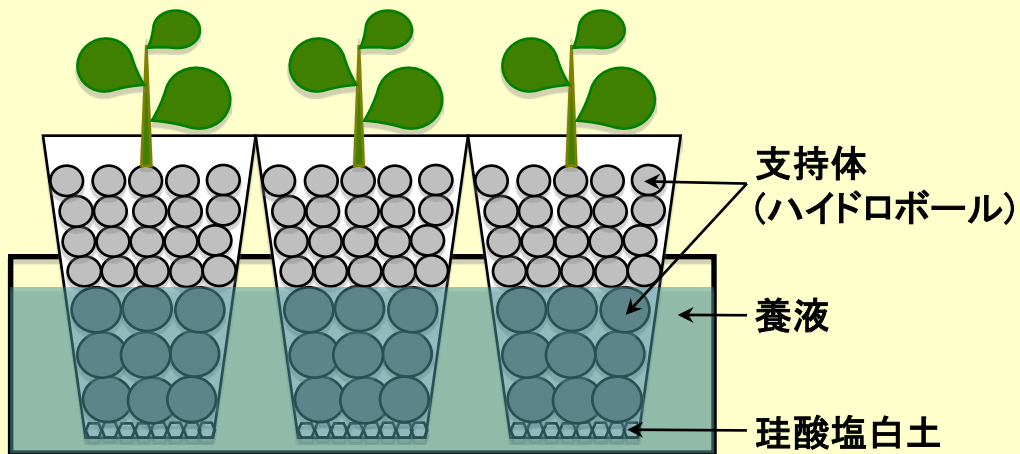
- ・各種成分含量が高い。
- ・根が白く商品価値が高い。
- ・開花率が低く蕾の除去作業が省力化可

※品種登録出願中

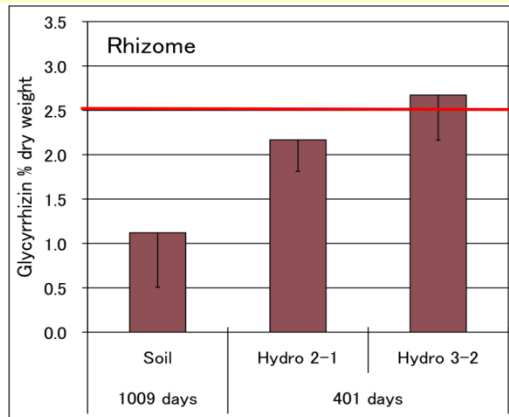
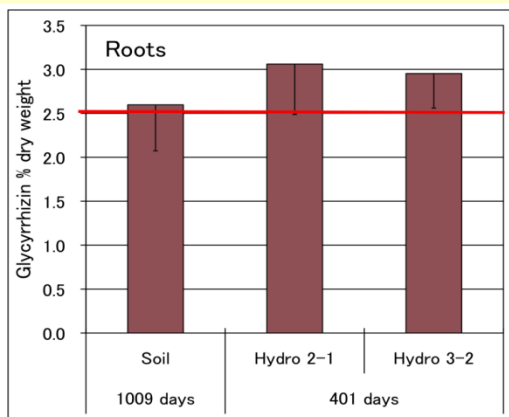


ウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*) の養液栽培

薬用植物の閉鎖系栽培施設での栽培研究 —ウラルカンゾウの養液栽培—



グリチルリチン含有量
日本薬局方規格値(2.5%以上)達成



栽培装置、及び栽培方法について

※特許出願中(特願2009-131442)

外国産未利用植物資源からリーシュマニア治療薬の開発研究

● リーシュマニア症 Leishmaniasis

- ✓南米など熱帯地方に広く分布する感染症（全世界に1200万人の患者）
- ✓早期に撲滅すべきWHO指定六大熱帯病の一つ
- ✓主に途上国に蔓延し、当該国では社会問題化



問題点

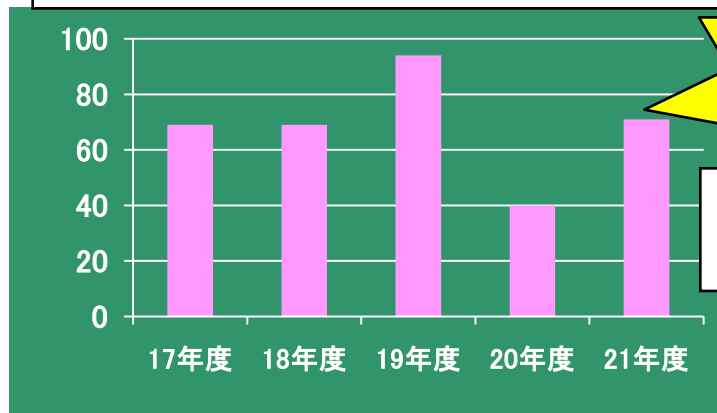
- 1) 既存の治療薬が高価、長期間投与必要（注射剤）で強い副作用あり
- 2) 発展途上国の患者は治療を受けにくい

→ 解決策

創薬資源を分布域の植物に求めることで、安価で副作用の少ない薬剤を提供

● 薬用植物エキスの抗リーシュマニアスクリーニングと生物活性の測定

薬用植物エキスの抗リーシュマニアスクリーニング数



**中期計画を大幅
に上回り達成！**

**累計：343種
(中期計画 200種)**

平成21年度スクリーニング結果

ミャンマー産生薬	14種類
ペルー（イキトス）	21種類
ソロモン	32種類
UAE	4種類
合計	71種類

測定した生物活性

ACE阻害活性、抗酸化活性、インスリン抵抗性抑制活性、PPAR γ リガンド活性

ソロモン諸島産の植物2種類に中程度の活性が認められた。また、ペルー側共同研究者より提供されたBarbasco枝の成分について分離を行った結果、新規スチルベン化合物3種を含む**計7種類の活性化合物を得ることに成功した。**

評価シート

12

2. 生物資源研究 (5) 霊長類

自己評定S

評価の
視点

我が国唯一の医科学実験用霊長類センターとして行政ニーズ、社会的ニーズに適切に対応すること。生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等を適切に行うとともにデータベース整備など生物資源利用者への支援を適切に行うこと。

(5) 霊長類

① 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

- ・カニクイザル繁殖群の均質化と繁殖システムの効率化に関わる研究を引き続き実施し、550頭の繁殖母群を維持しつつ、194頭の新生ザルを生産した。
- ・育成ザルの供給については、ワクチン国家検定用、共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として、321頭を供給した。

② 医科学研究用霊長類リソースの開発・整備

- ・サルタイプDレトロウイルス(SRV/D)非感染メスザルを用いたウイルス非感染繁殖群の作製および隔離飼育を行い、SRV/D非感染コロニーの401頭への拡大に成功した。また、このコロニーはEBVやCMVのヘルペスウイルスについても非感染であることが確認された。カニクイザルの卵巣を磁場の中で凍結保存することにより、移植2年経過後も正常な生理周期を認め、内分泌状態も良好であることが確認された。
- ・ヒトと同様の病態を示すカニクイザルの心筋梗塞モデルを作製し、診断や治療のモデルとしてカニクイザルの有用性を示した。
- ・新規風疹ワクチンの開発を目的に、カニクイザルが風疹ワクチンの安全面に関する研究に利用できるか検討したところ、カニクイザルは風疹ワクチンの安全性評価モデルとして利用できることが明らかになった。
- ・世界で初めて全てカニクイザルの遺伝子を用いてカニクイザル胎児肝細胞および新生児皮膚細胞より樹立したiPS細胞の特徴として未分化状態および多分化能を解析したところ、ES細胞と同様な特徴を持つことを確認した。

霊長類医科学研究センターのミッション

わが国唯一の医学実験用霊長類センターとして個体レベルから遺伝子レベルまでの霊長類研究リソースを総合的に整備・維持・供給するシステムを構築し、創薬・医科学研究に資する汎用性の高い霊長類研究資源の高度化を図る

カニクイザルの繁殖・育成と高品質化

多目的/高品質サルの供給

- ・人に危険な感染症のない、年齢、履歴、家系、検査値などの個体情報が明らかなサルの供給
- ・妊娠ザル、胎児、高齢ザルなど特殊なサルの供給

技術と情報の提供

- ・繁殖育成技術
- ・品質管理技術
- ・個体情報データベース

霊長類を用いた医科学研究

自然発症疾患モデル開発

- ・網膜黄斑変性症、高脂血症などの家族性(遺伝性)疾患モデル
- ・肥満、糖尿病、子宮内膜症、心疾患、骨粗鬆症などの疾患モデル

実験誘発疾患モデル開発

- ・感染症、神経疾患、循環器疾患など

基盤技術と情報の提供

- ・検査技術、解析技術、データベース

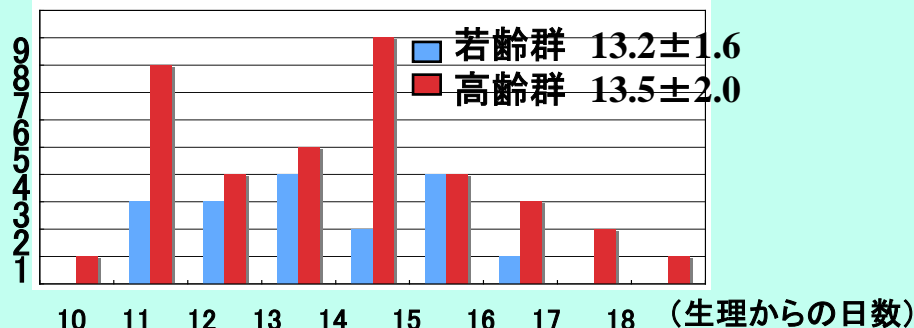


動物福祉への配慮



高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

カニクイザルにおける雌雄同居期間と妊娠率の関係
(1年間のデータ解析)



メス 交配方式 7日間同居 3日間同居
妊娠率 57% 52%

オス 繁殖率(メスの妊娠数/交配数)
10-20%

最も多く妊娠させた例 13/27(40%)
最も繁殖率の高い例 6/14(43%)
最も交配回数が多かった例 5/33(15%)

妊娠率の向上に成功!

SPF個体の推移

17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
146	192	199	342	401

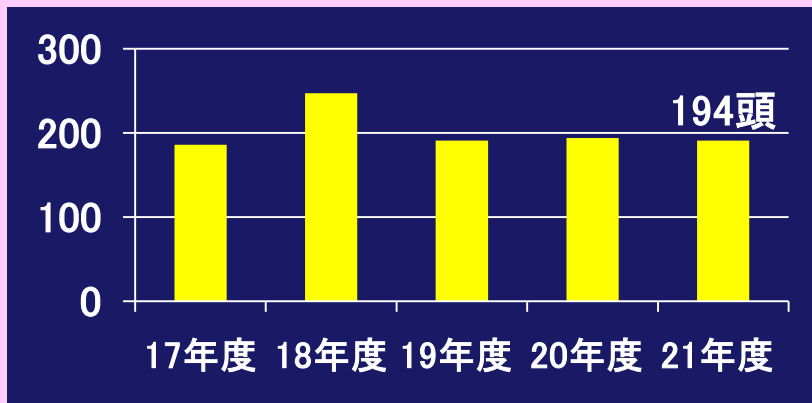
SRV/D排除によるSPF化!

離乳時におけるSRV/D非感染個体 (SPF) の抽出

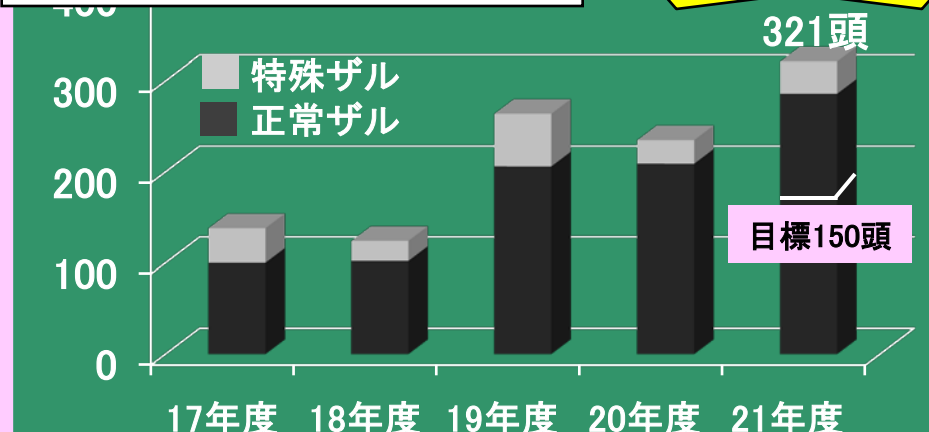
総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
163	43(26.4%)	120(73.6%)

2009年1月から12月

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

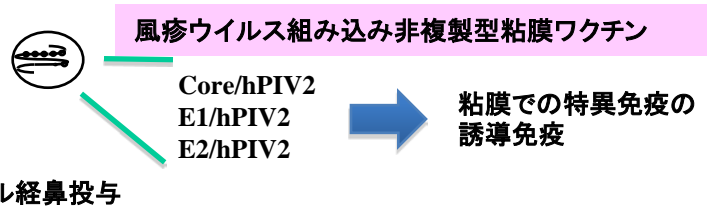


目標を大幅に上回り達成!

妊婦に接種可能な安全かつ効果的な新規風疹ワクチンの開発

目的

感染防御に重要な粘膜の免疫応答を誘導し、生体内で複製しない周産期に使用可能な安全なワクチンの開発を行う。



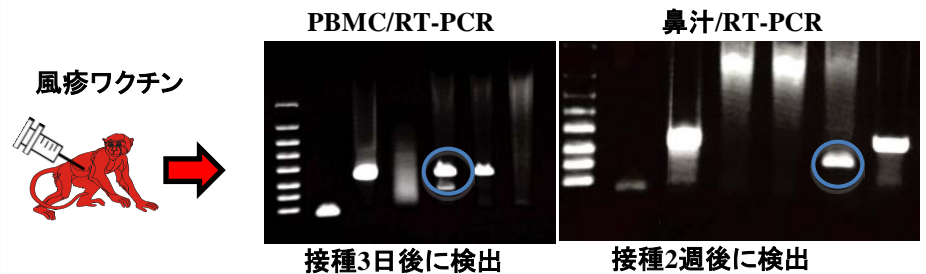
将来性 発展性

妊婦に接種可能な安全かつ効果的な新規風疹ワクチン

粘膜感染症(エイズ、インフルエンザ、結核等)に対するワクチン開発

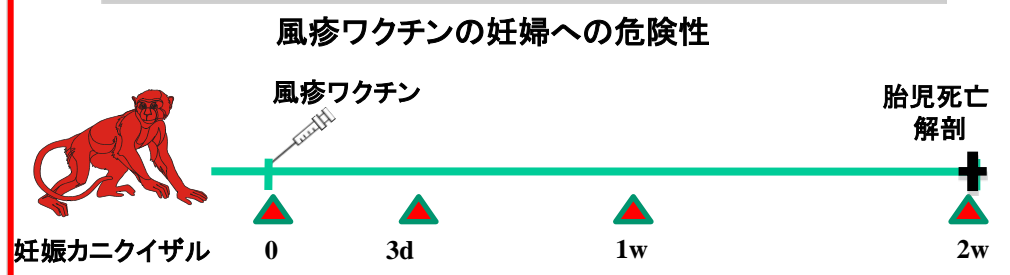
風疹ワクチンの生体分布

組換えhPIV2風疹ワクチンの比較コントロールとして、風疹ワクチンの安全性について正常カニクイザルを用いて評価



風疹ワクチン接種後、PBMCや鼻汁にウイルス遺伝子を検出

妊娠カニクイザルを用いた風疹ワクチンの評価



風疹ワクチン接種後のウイルス遺伝子検出結果

鼻汁 Swab	(-)	(-)	(-)	(+)		
咽頭Swab	(-)	(-)	(-)	(+)		
PBMC	(-)	(+)	(+)	(-)		
胎児				(+)		
胎盤	胎盤	胎児	羊水	NC	PC	(-)
羊水						(-)

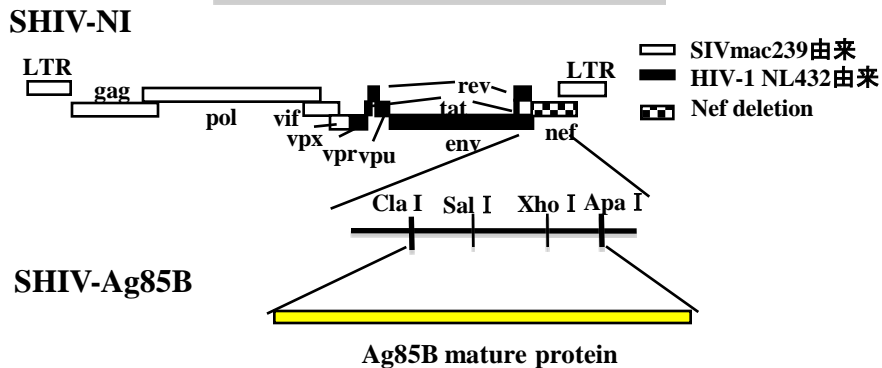
妊娠3週のカニクイザルに風疹ワクチン接種 → 2週後サル胎児死亡
 → サル胎児から、風疹ウイルス遺伝子を検出

カニクイザルは風疹ワクチンの安全性評価モデルとして利用できる!

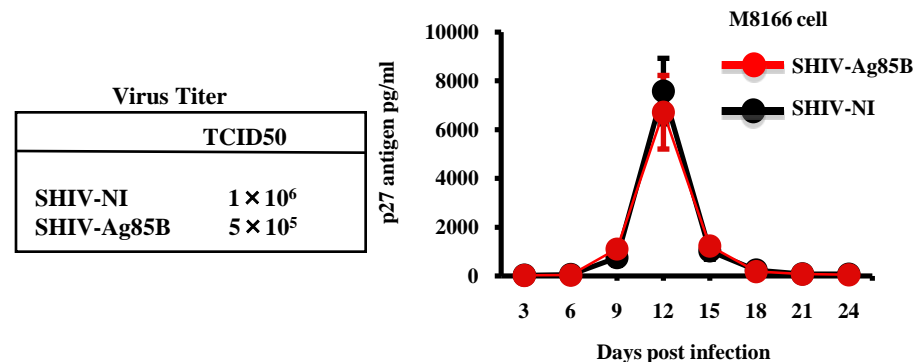
Ag85Bアジュバンド発現弱毒生ワクチンの開発

アジュバント発現する高度弱毒エイズ生ワクチンの防御免疫誘導能について解析する

Ag85B発現SHIVの作製

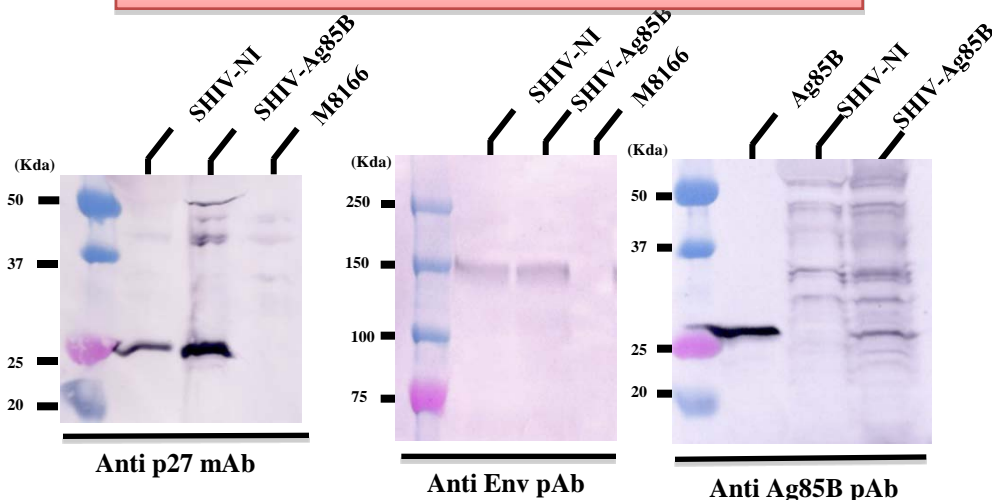


SHIV-Ag85Bのウイルス複製能



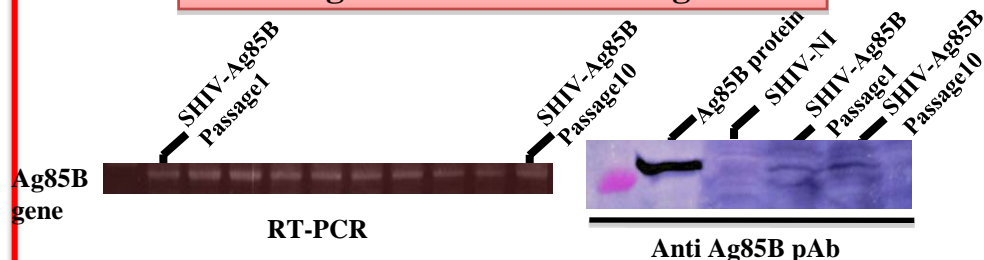
構築したウイルスの複製能およびウイルスTiterは、親株と同等

SHIV構造タンパクおよびAg85B発現の検討



SHIV-Ag85B感染細胞内において、Ag85Bの発現が認められた

SHIV-Ag85BのウイルスPassage試験



構築したワクチンはAg85B遺伝子の欠損はなく、安定

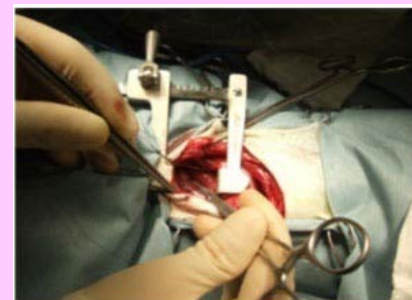
Ag85Bを発現する高度弱毒エイズ生ワクチンを構築した。

背景

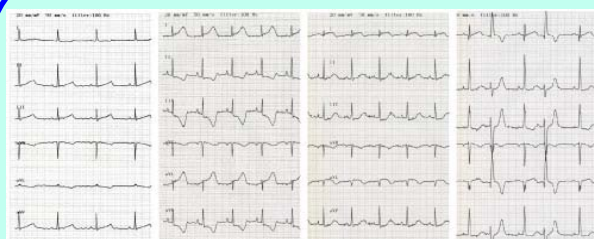
- 心筋梗塞は死亡原因の上位を占め、今なお、早期診断、新規治療法等の開発が重要。
- 循環器の形態やイオン動態機序がヒトに近縁な霊長類のモデルが必須。

方法

- 肋間開胸により冠状動脈の結紮により梗塞部位を作成した。
- 術後の集中治療管理や疼痛管理等により長期維持を行った。

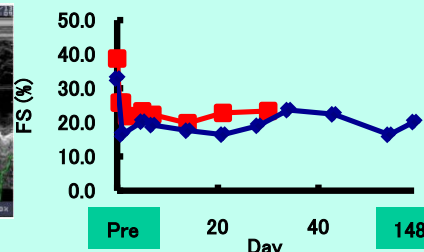
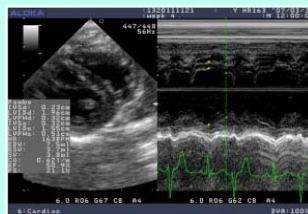


結果

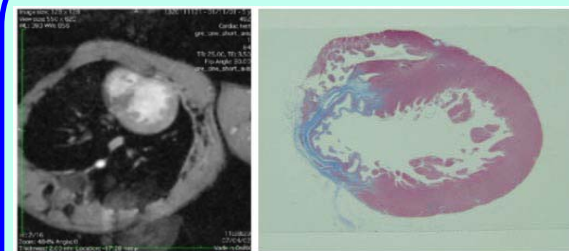


Pre Post Day 14 Day 148

- 心電図所見では梗塞直後から14日目までST上昇が認められ、心筋梗塞の特徴的な所見を示した。



- 心エコー図からは左室内径短縮率 (FS) および駆出率 (EF) などを算出し指標としたところ、いずれの個体も梗塞直後からFSとEFの低下を示し、左室機能不全を持続的に認めた。



- MRI、病理組織像で左室前壁梗塞部の菲薄化、梗塞部位の構造的リモデリング、線維化を認めた。

急性期から慢性期に移行する霊長類心筋梗塞モデルを樹立したところ、その病態はヒト同様の所見を反映した。その他の血液検査もヒト同様に一過性の指標となる事が明らかとなった。

Ageyama, N. et al., 投稿中



本モデルを用いて、ヒト疾患へ応用できる新たな診断法やイメージングの検討ができる！

サル類を用いた再生医療等、多様な医科学研究への利用

・分化誘導

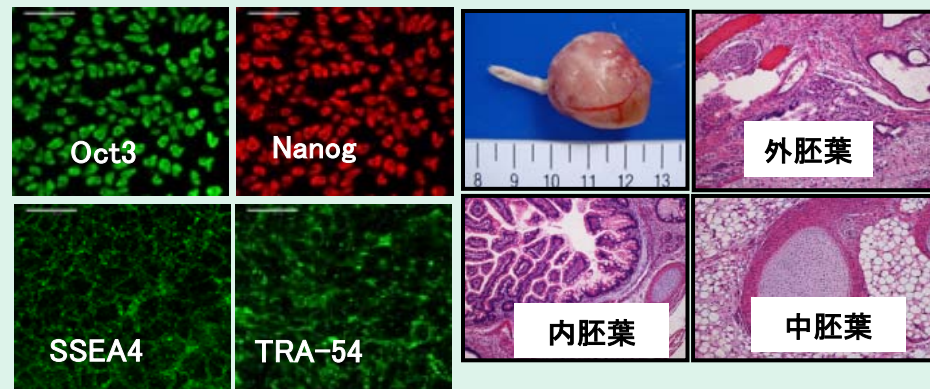


・性状解析

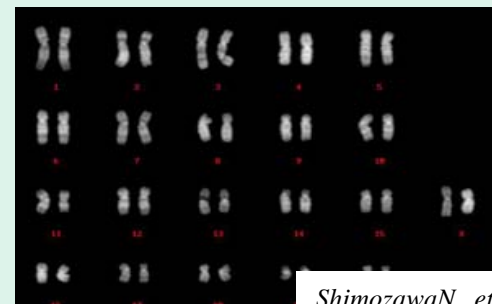
	S-1	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5
未分化性	◎	◎	◎	◎	◎	◎
多分化能	◎	◎	◎	×	◎	未検査
正常核型	81%	78%	81%	86%	未検査	未検査

未分化性

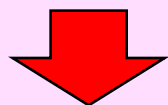
多分化能



核型



カニクイザル由来の遺伝子を導入して作製されたiPS細胞は、ES細胞と同様なPhenotypeを示した。



世界初!

ヒト由来の遺伝子導入は行わず、全てカニクイザル遺伝子を用いたiPS細胞の樹立に成功した。

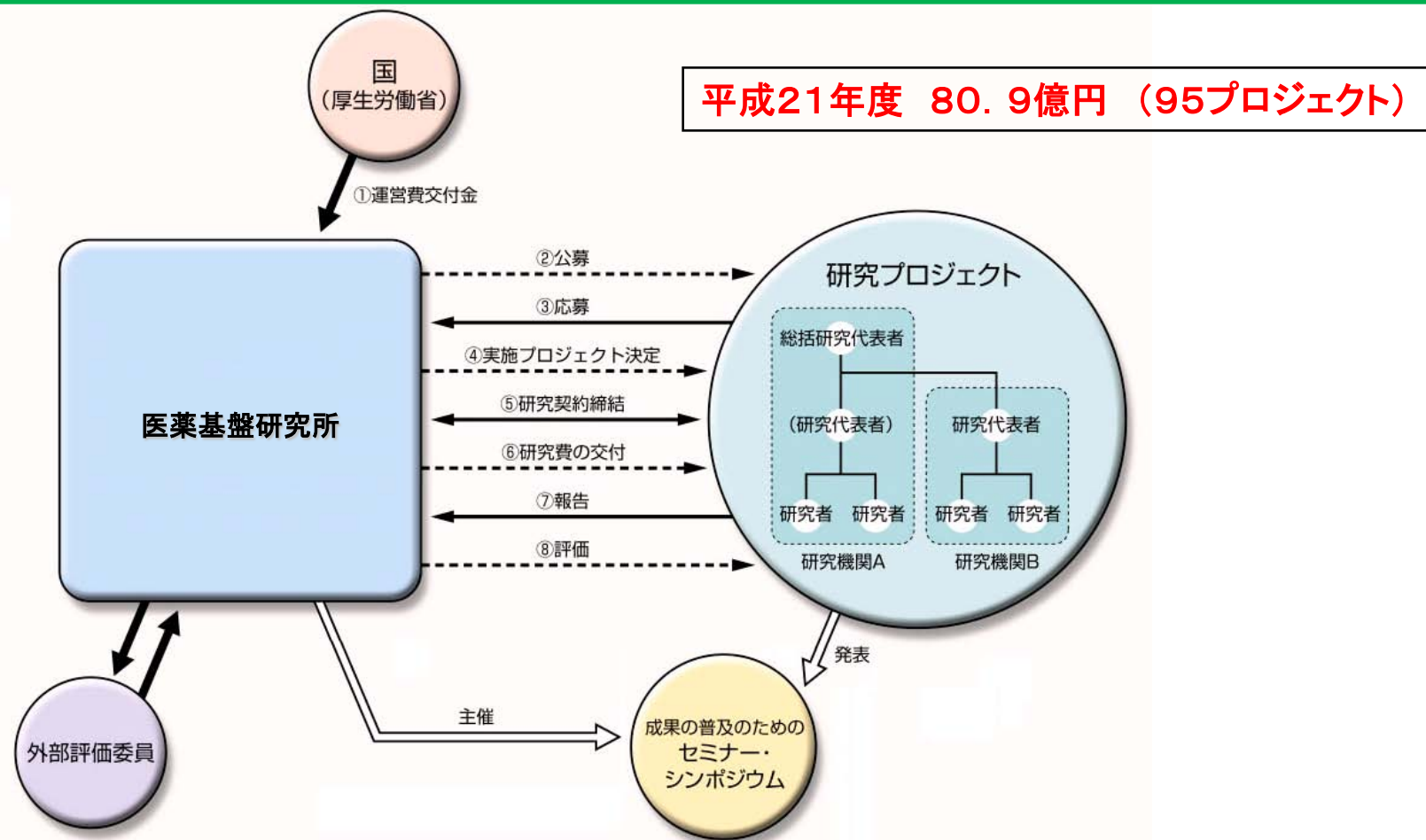
国民に対して提供するサービスその他の 業務の質の向上（個別的事項）2

研究開発振興業務

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

基礎研究推進事業

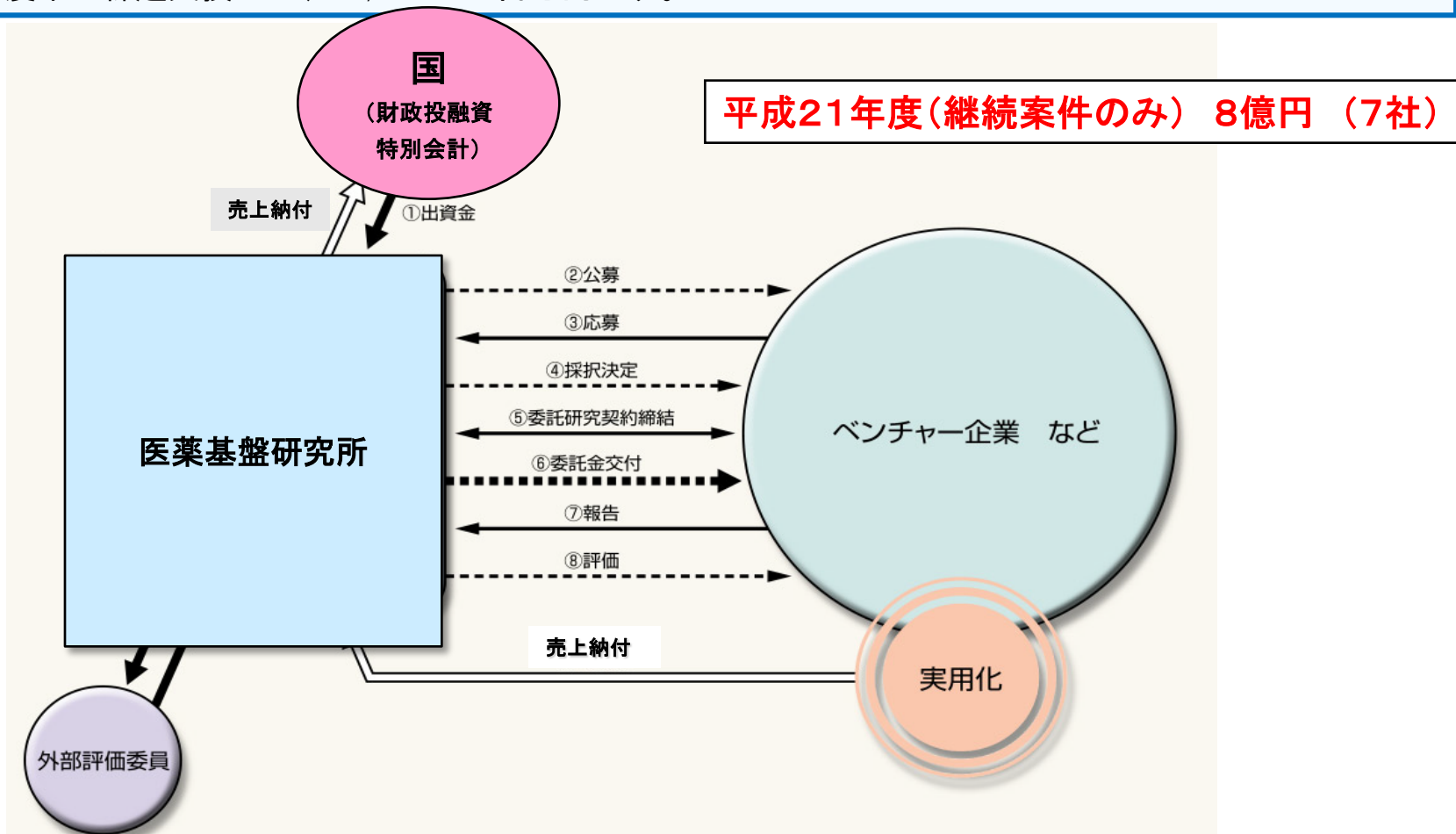
- ◆ 保健医療分野における基礎研究推進事業は、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品や医療機器の開発につながる可能性の高い基礎的な研究を国立試験研究機関や大学などと研究契約を締結して実施し、その成果を広く普及する事業です。
- ◆ 平成8年度から「保健医療分野における基礎研究推進事業」として実施しており、当研究所が募集分野を定め、公募を行い、課題採択をして研究を実施しています。



実用化研究支援事業

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

なお、委託費が費用計上され出資金は収益計上されないため、研究開発期間中は委託費相当額が欠損金として計上されることとなります。なお、繰越欠損金の拡大を抑えるため、平成21年度より新規募集は休止しています。平成21年度末の繰越欠損金は、6,158百万円です。

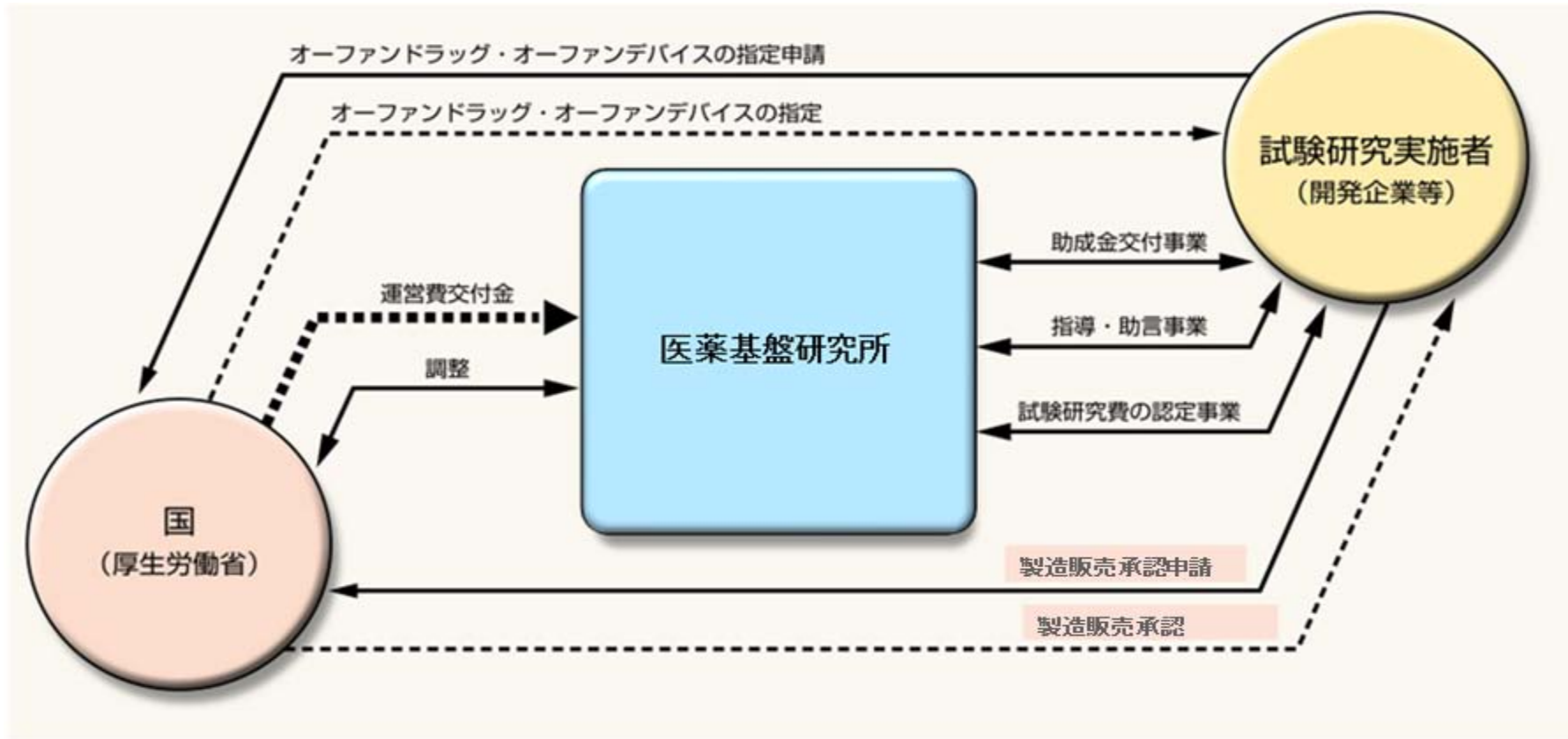


希少疾病用医薬品等開発振興事業

再生不良性貧血やエイズなどの希少疾病は、医療上の必要性は高いにもかかわらず、患者数が少ないために、疾病のメカニズムや治療に用いる医薬品・医療機器の研究が十分に進んでいないのが現状です。

当研究所では、厚生労働大臣により指定された希少疾病用医薬品や医療機器(オーファンドラッグ・オーファンデバイス)の研究開発を促進するため、助成金交付事業、指導・助言事業、および認定事業を実施しています。

平成21年度 6.4億円 (11社13品目)



各事業の趣旨・目的

基礎

イノベーションパスウェイ

製品化



大学等のシーズの
民間への橋渡し

基礎研究推進事業

ベンチャー企業の
研究支援

実用化研究
支援事業

オーファンドラッグ
の開発振興

希少疾病用医薬品等
開発振興事業

1. 国民の治療上の要請に即した研究開発の振興 による国民保健の向上

自己評定 S

①有望案件の発掘

評価の
視点

技術マップや知財マップの充実が図られ、研究開発の動向の把握並びに有望な研究及び研究者の発掘に利用されているか。

基礎研究推進事業

実用化研究支援事業

・技術マップ・知財マップの充実・活用

評価の
視点

ベンチャーキャピタル等との情報交換が随時行われているか。

実用化研究支援事業

・ベンチャーキャピタリスト等と意見交換を行い、ベンチャー企業の動向等の情報を収集

②社会的要請に基づいた案件の採択

評価の
視点

採択する研究開発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になっているか。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。

基礎研究推進事業

- ・社会的要請、実用化による**社会還元の可能性を考慮した評価**を実施
- ・社会的要請を把握するためアンケート調査を実施し、公募テーマの設定等に反映

実用化研究支援事業

・繰越欠損金の拡大を抑えるため、平成21年度より新規採択を休止した。

③国家政策上、重要性が高いテーマの選定・採択

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。

基礎研究推進事業

- ・公募テーマの設定に当たり厚生労働省担当課と事前相談
- ・厚生労働省による「行政的観点からのコメント」を踏まえた評価を実施
- ・本事業の採択プロジェクトの成果を活用し、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の承認が取得された。

希少疾病用医薬品等 開発振興事業

- ・本事業の活用により、「新生児けいれん」の治療薬(ノーベルパール静注用250mg)、「クローン病」の治療に使う医療機器(アダカラム)が開発、上市され、国民保健の向上に寄与している。

④研究内容を重視した案件の採択

評価の 視点

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。

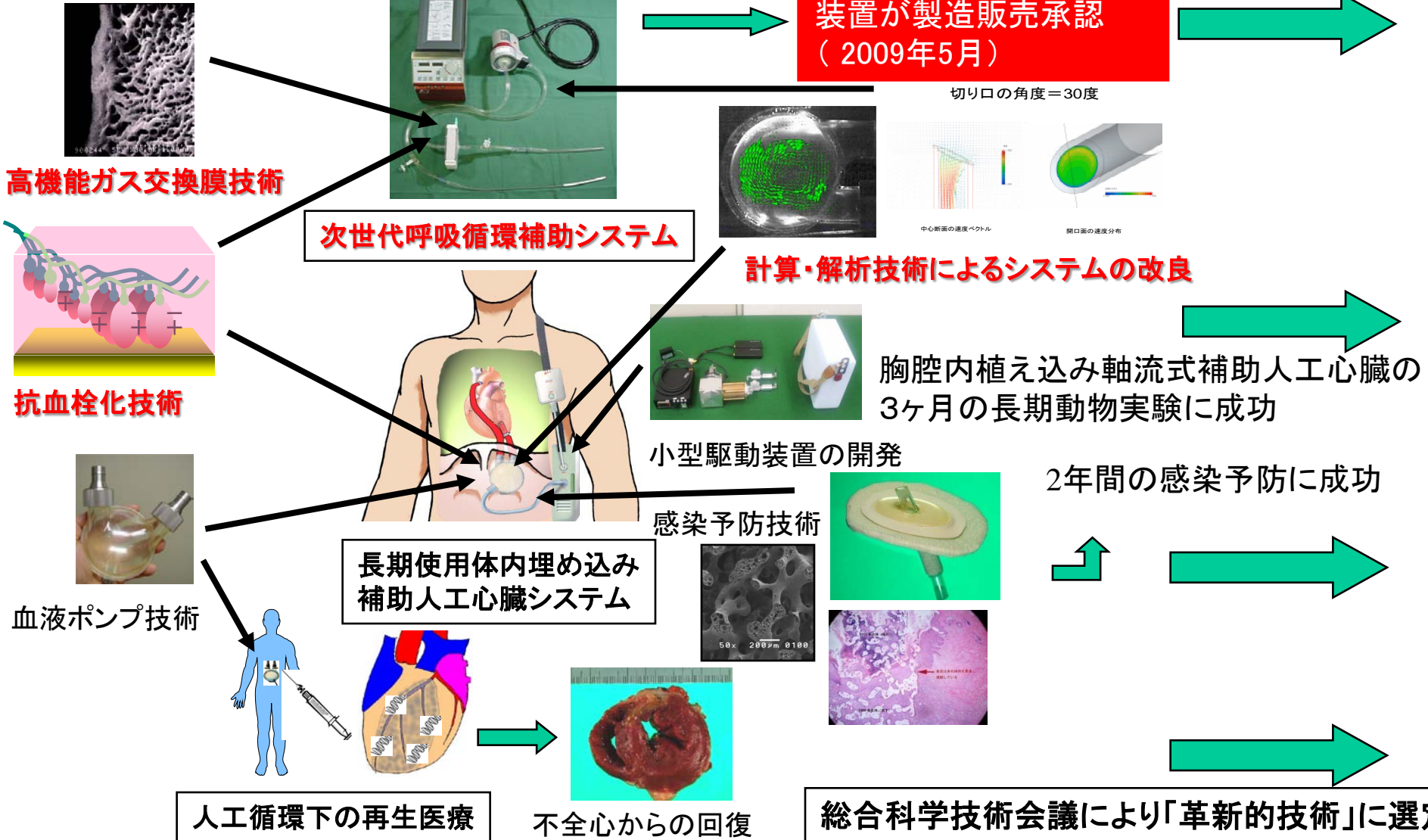
基礎研究推進事業

- ・募集テーマに応じた評価項目を設定
- ・真に優れた研究プロジェクトと判断した21件を新規採択

募集テーマ		採択数
(1) 画期的医薬品・医療機器開発分野	①画期的医薬品・医療機器の開発を目指した研究	7 課題
	②糖鎖又は糖鎖関連酵素等を標的とした画期的医薬品の開発を目指した研究	1 課題
(2) 創薬等技術促進分野	①医薬品・医療機器の合理的開発技術の確立を目指した研究	3 課題
	②抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発技術の確立を目指した研究	1 課題
	④多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究	5 課題
(3) 若手研究者支援分野	①画期的医薬品・医療機器の開発を目指した研究	2 課題
	②医薬品・医療機器の合理的開発技術の確立を目指した研究	2 課題

《成果例》 (ID05-05)「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」

【研究概要】



技術の多角的応用による新しい心疾患治療戦略

希少疾病用医薬品等 開発振興事業

オーファン助成金交付後の開発状況 (製造販売承認を受けた医薬品・医療機器)

年度	医薬品名〔商品名〕	効能効果	企業名
20	ウサギ由来抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン 〔サイモグロブリン注25mg〕	・造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	ジェンザイム・ジャパン(株)
20	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え) 〔タイロゲン筋注用0.9mg〕	分化型甲状腺癌で甲状腺の全摘または準全摘術を施行された患者の甲状腺機能を測定するための、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用またはTg試験単独による診断の補助。	佐藤製薬(株)
20	5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン (INN:ピルフェドン) 〔ピレスパ錠200mg〕	特発性肺線維症	塩野義製薬(株)
20	一酸化窒素 〔アイノフロー吸入用800ppm〕	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善	アイノセラピュウティックスエルエルシー
20	静注用フェノバルビタールナトリウム 〔ノーベルパール静注用250mg〕	新生児けいれん	ノーベルファーマ(株)
20	リセドロン酸ナトリウム水和物 〔アクトネル錠17.5mg、ベネット錠17.5mg〕	骨ページェット病	味の素(株) 武田薬品工業(株)
20	血球細胞除去用浄化器 〔アダカラム〕	栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に使用する。	(株)JIMRO
21	バンコマイシン眼軟膏 〔バンコマイシン眼軟膏1%〕	<適応菌種> バンコマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE) <適応症> 既存治療で効果不十分な下記疾患 結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎	東亜薬品(株)

①プログラムオフィサー制度の実施

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実施し、研究開発の進捗管理等が適切に行われているか。

基礎研究推進事業

- ・研究経験を有する専門家による実地調査等を通じて研究進捗管理の実施
- ・指導・助言機能の強化を図り、委託契約条件の付与(4課題)、打切り(2課題)等を実施

基礎研究推進事業

実用化研究支援事業

- ・プログラムオフィサー制度の充実による事業の評価管理体制の強化
- ・進捗状況等報告会により、研究プロジェクトについて、より綿密な研究進捗管理を実施

②政策目的の実現に適した評価手法の確立

評価の
視点

プロジェクトの採択に際しての事前評価から終了時評価に至るまで、一貫した考えに基づいて評価するための適切な評価指標が導入され、研究開発資源の配分への反映などに機能しているか。

基礎研究推進事業

実用化研究支援事業

応募書類等による評価に加え、面接審査・実地調査を実施

基礎研究推進事業

「保健医療への貢献度」等の評価項目について、ウェイトに応じた点数配分に基づく定量的評価を実施

③外部評価者の活用等による実効性のある評価の実施

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。

基礎研究推進事業

基礎的研究評価委員会評価委員・専門委員等に対する社会ニーズアンケートの結果を踏まえ、公募すべきテーマを設定

基礎研究推進事業

実用化研究支援事業

審査体制の強化のため、幅広い専門領域において、専門委員を増員・拡充
(基礎研究推進事業:106名)

先端技術に精通した専門委員による一次評価(書面)と外部有識者からなる委員会による二次評価(面接)の二段階評価を実施

基礎研究推進事業

基礎的研究評価委員会により、中間評価(12課題)、年次評価(38課題)、終了時評価(15課題)を実施

実用化研究支援事業

実用化研究評価委員会により、年次評価(7課題)、終了時評価(4課題)を実施

④バイ・ドール方式による研究成果の活用

評価の 視点

バイ・ドール方式による委託事業の支援対象を製品に近い実用化研究に特化するなど研究開発の成功確率の向上や開発期間の短縮に向けた取組が講じられているか。

基礎研究推進事業

実用化研究支援事業

バイ・ドール条項を適用した研究契約の締結

基礎研究推進事業:224機関(95課題)、実用化研究支援事業:7社(7課題)

実用化研究支援事業

収益が得られた案件を1件確保

繰越欠損金に関する計画策定委員会を開催し、収益見通しについて確認

数値
目標

- ・採択課題(指定研究を除く。)1件あたりの特許出願件数を、中期目標期間終了時まで、中期目標期間前の5年間の平均件数と比べ、10%程度以上増加させること。
- ・採択課題(指定研究を除く。)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、中期目標期間前の5年間の平均件数と比べ、10%程度以上増加させること。

基礎研究推進事業

・特許出願件数及び論文発表件数の増加

	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平均	中期計画前 5年間
総特許出願件数	57	66	78	103	95	-	-
平均特許出願件数	1.118	1.000	1.028	1.218	1.076	1.088 49.2%増	0.729
総論文発表件数 ※	312	373	412	480	485	-	-
平均論文発表件数	6.118	5.662	5.803	5.833	5.873	5.858 6.8%増	5.485

※ 若手研究を除く。

⑤研究成果等の公表

評価の 視点

研究成果や評価結果ができるだけ計量的な手法を用いて取りまとめられ、その概要が積極的に公表されているか。

基礎研究推進事業

平成22年1月に成果発表会(シンポジウム)を開催

基礎研究推進事業

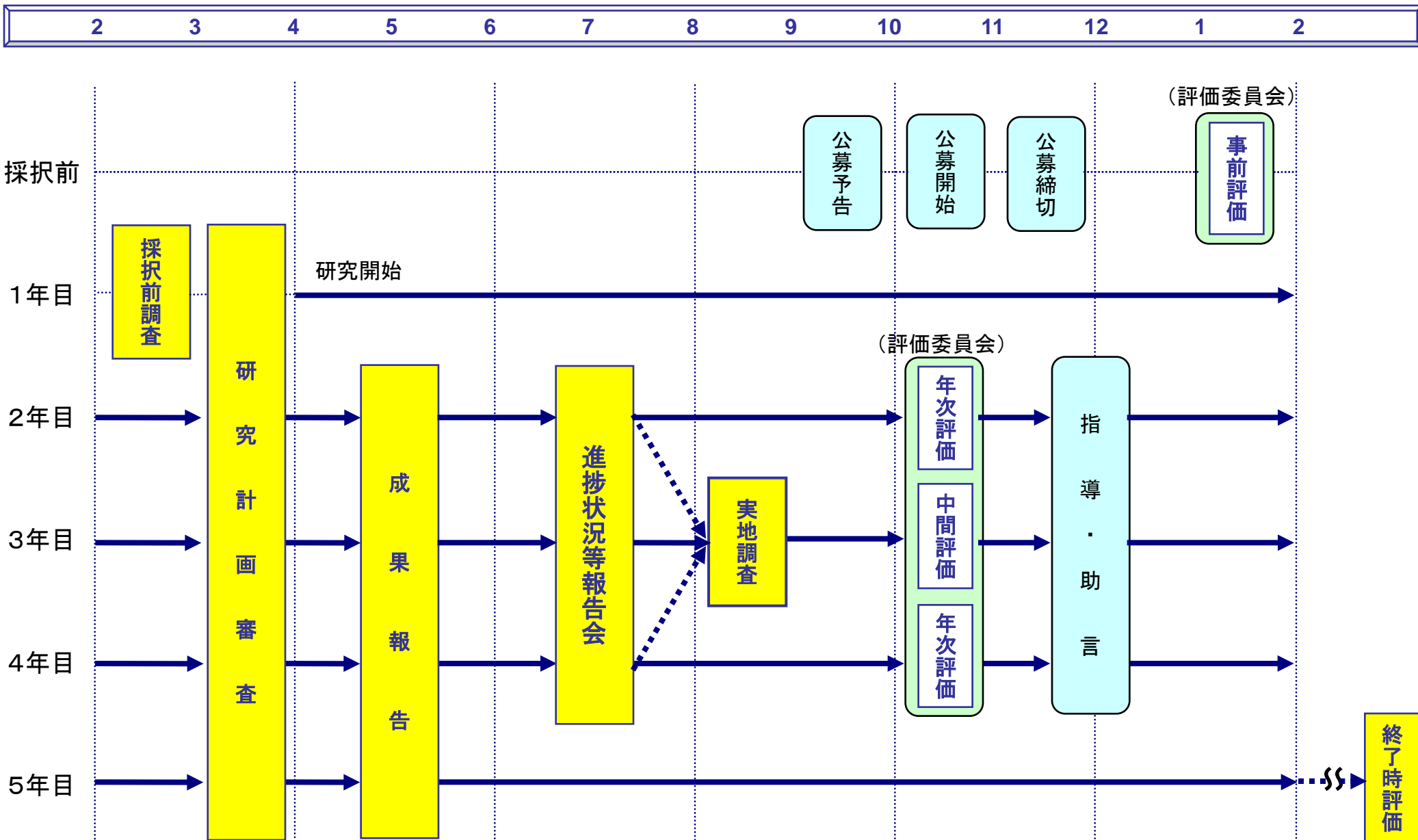
継続プロジェクトの研究成果概要や計量的な手法を用いて行った評価結果をホームページで公表した。

基礎研究推進事業

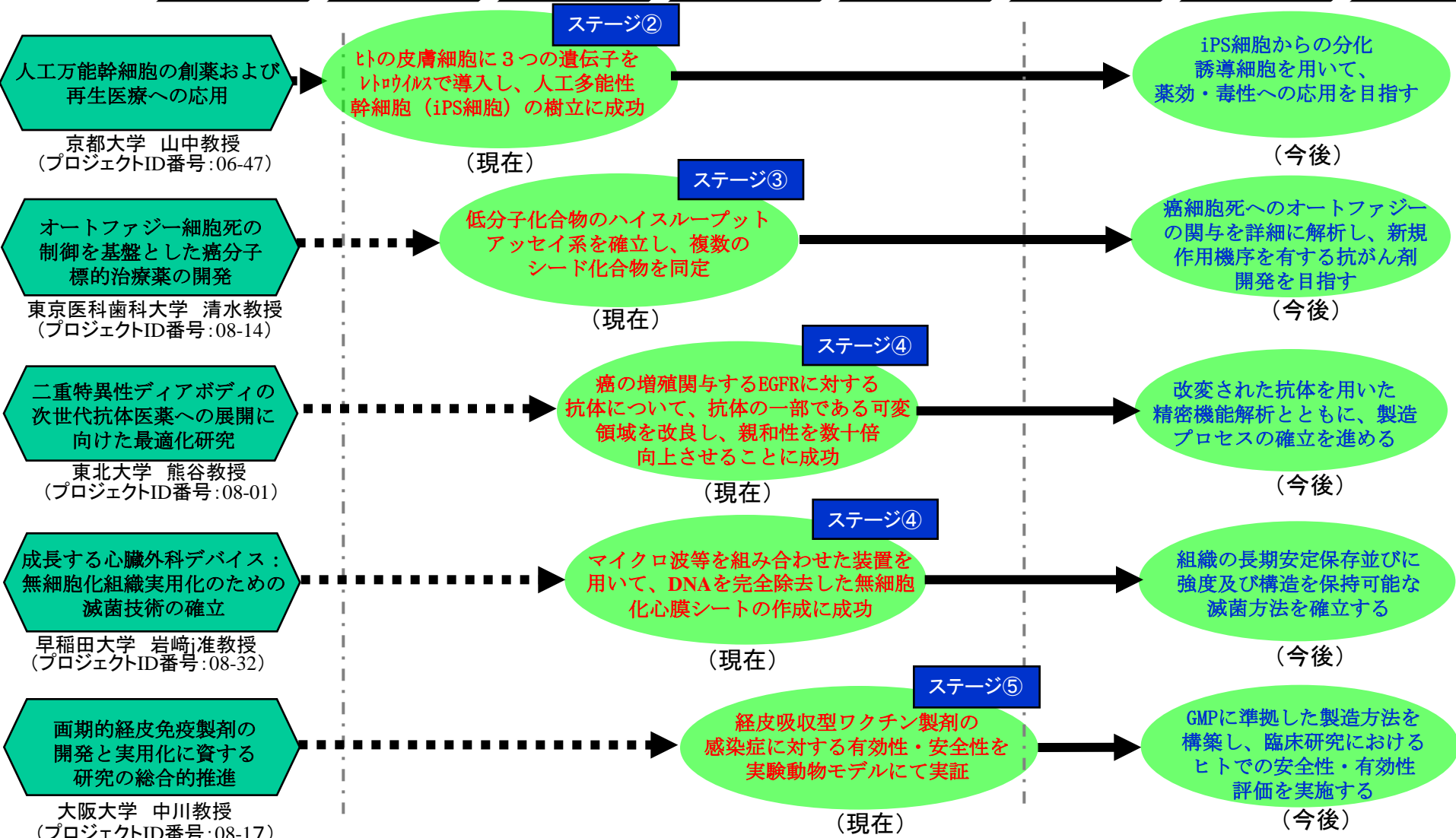
平成17年度採択プロジェクト及び平成18年度採択プロジェクトの研究成果について**新たにパンフレットを作成**

基礎研究推進事業

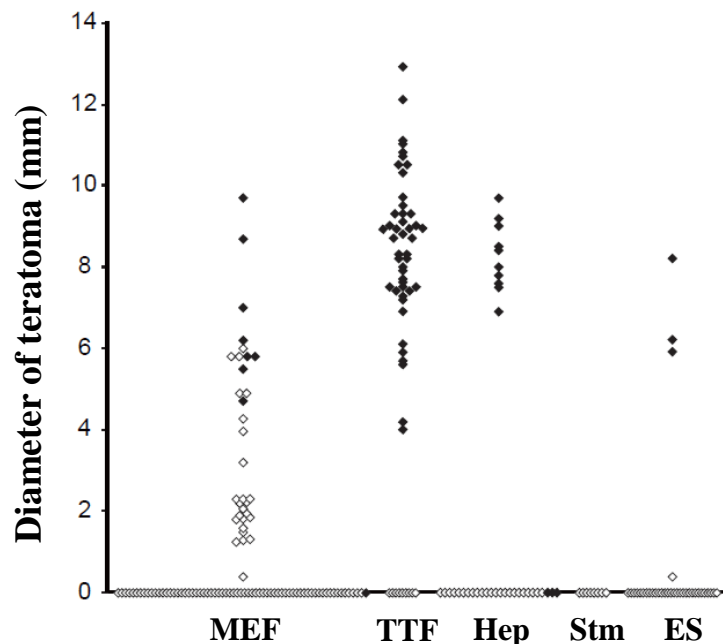
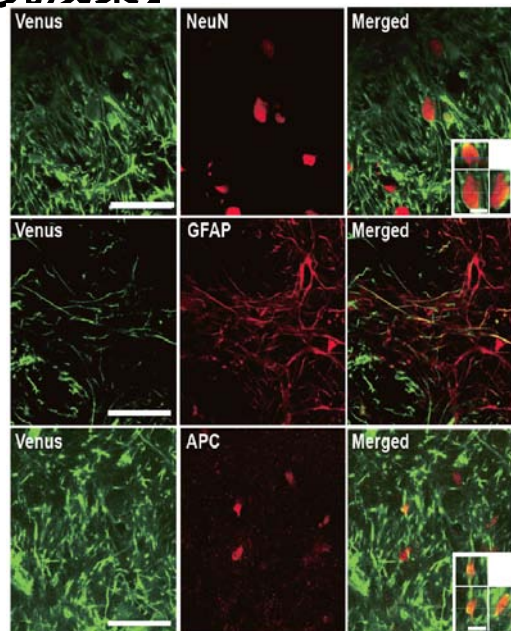
年間スケジュール



イノベーションパスウェイにおける各ステージ



【研究成果】

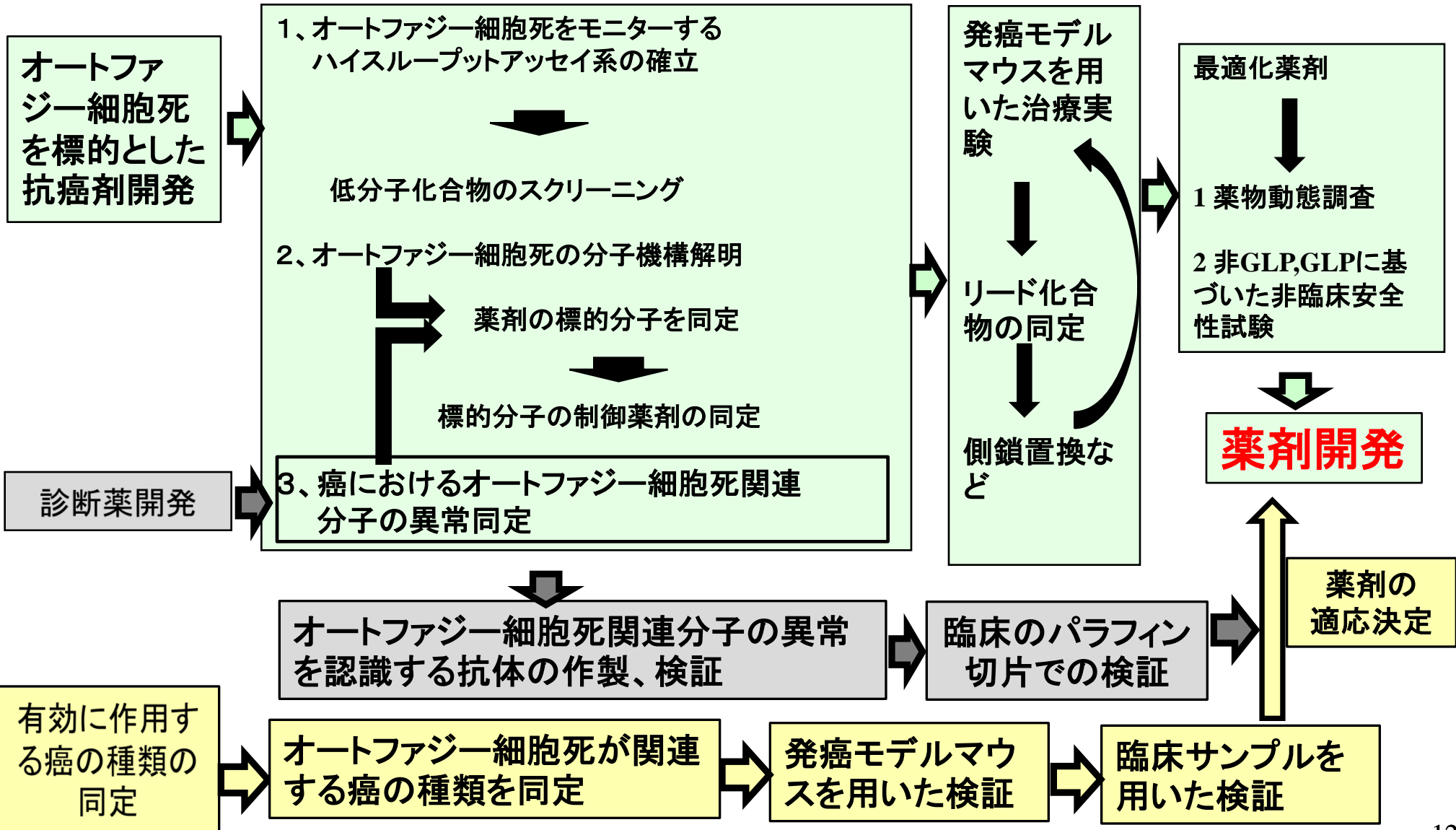


左) iPS細胞より分化誘導した神経前駆細胞の移植により成体内でのニューロンなどの神経系細胞への分化を確認

右) 移植したマウスでの奇形腫の発生はiPS細胞の由来により異なる

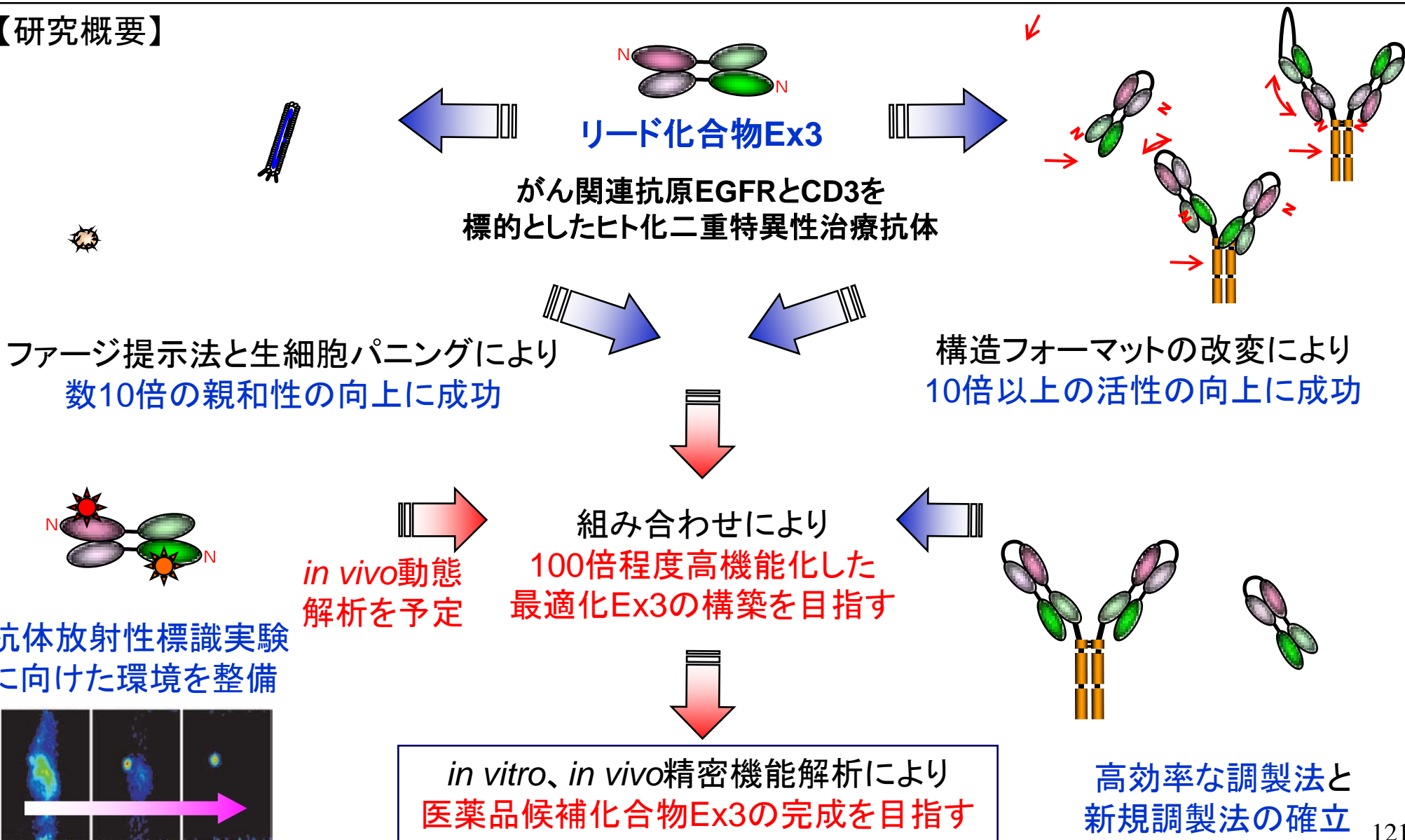
- ・ 選択指標の変更でマウスiPS細胞の多能性をよりES細胞に近似化
- ・ ヒト体細胞にマウスで同定した4因子を導入し、iPS細胞を樹立することに成功
- ・ MycなしでiPS細胞を樹立し、腫瘍リスクを低減
- ・ クローンの比較から、iPS細胞誘導にゲノムの特定位置への因子導入は不要であることを確認
- ・ マウス胎仔線維芽細胞にプラスミドベクターによりリポフェクション法で一過性に遺伝子発現させることで、ゲノムへの遺伝子挿入のないiPS細胞の樹立に成功
- ・ p53遺伝子の阻害や低酸素培養によりiPS細胞初期化効率を向上させることを見出す
- ・ 細胞移植後の奇形腫の発生はiPS細胞の由来の違いにより異なることを確認
- ・ 自己フィーダー細胞上でのiPS細胞誘導に成功

(ID08-14)「オートファジー細胞死の制御を基盤とした癌分子標的治療薬の開発」



(ID08-1)「二重特異性ディアボディの次世代抗体医薬への展開に向けた最適化研究」

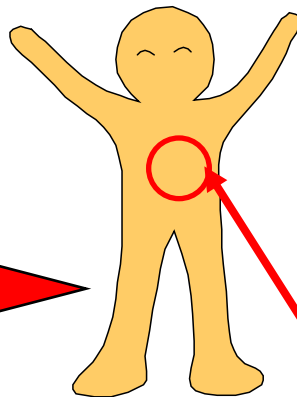
【研究概要】



(ID08-32)「成長する心臓外科デバイス：無細胞化組織実用化のための滅菌技術の確立」



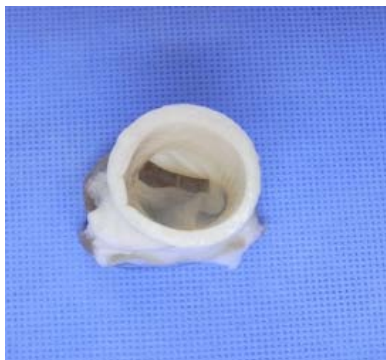
体内で自己細胞が浸潤し
再生・自己化する無細胞
組織による新治療の開発



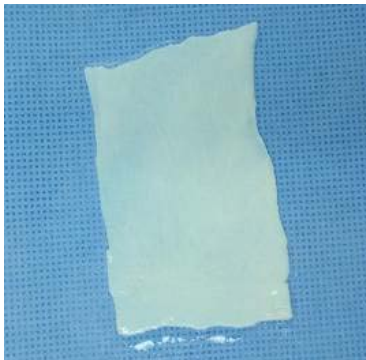
- (1) 超高齢化社会において薬や再手術の要らない生涯高い生活の質を実現する**根治的治療の実現**
- (2) 小児の心臓外科領域に**再手術の要らない成長する画期的手段を提供**

本プロジェクトの対象組織

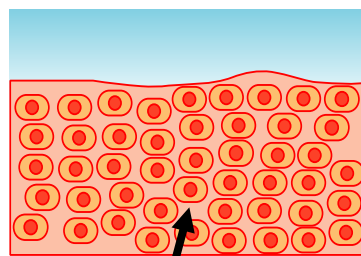
(1) ブタ大動脈弁



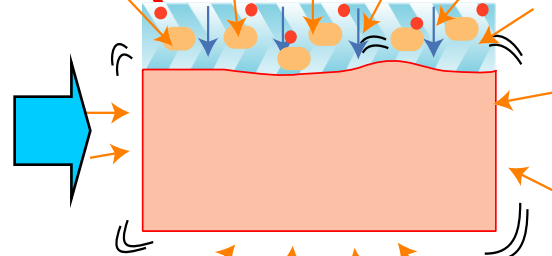
(2) ウシ心膜



無細胞化処理：細胞性拒絶を排除



細胞



細胞が入り、再生する
移植組織を創生

組織の力学的強度保持を実現する乾燥・滅菌技術を確立し、大動物実験で安全性・有効性を検証して実用化への道筋をつける。

(ID08-17)「画期的経皮免疫製剤の開発と実用化に資する研究の総合的推進」

基礎研究推進事業

従来のワクチンの大半は**注射投与型**



- コールドチェーンと呼ばれる冷蔵管理が必要で、**輸送・保管にコストがかかる**
- ワクチン接種に**医療技術者を必要とする**
- 注射針を介した**二次感染の危険性**がある



1日 約4000人
ワクチンにより予防可能な感染症で命を落としている



新興・再興感染症
世界的流行(パンデミック)の脅威

有効性、安全性、簡便性、普及性、備蓄性に優れる新規ワクチンシステムの開発が不可欠

経皮吸収型ワクチン「貼るワクチン」

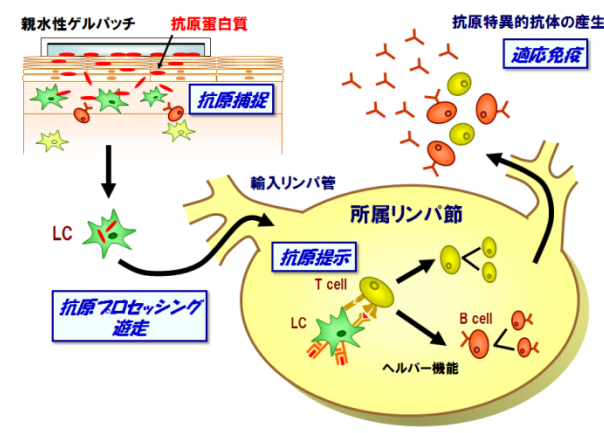
- 注射針不要
- 室温保存が可能で輸送・保管が**低コスト**
- 使用法が簡便で**医療技術者が不要**



経皮免疫製剤製造機



経皮免疫製剤



経皮免疫製剤製造法の最適化(コスメディ製薬株式会社)

安定的製造法の樹立に成功 → GLP/GMP準拠製造法へと発展



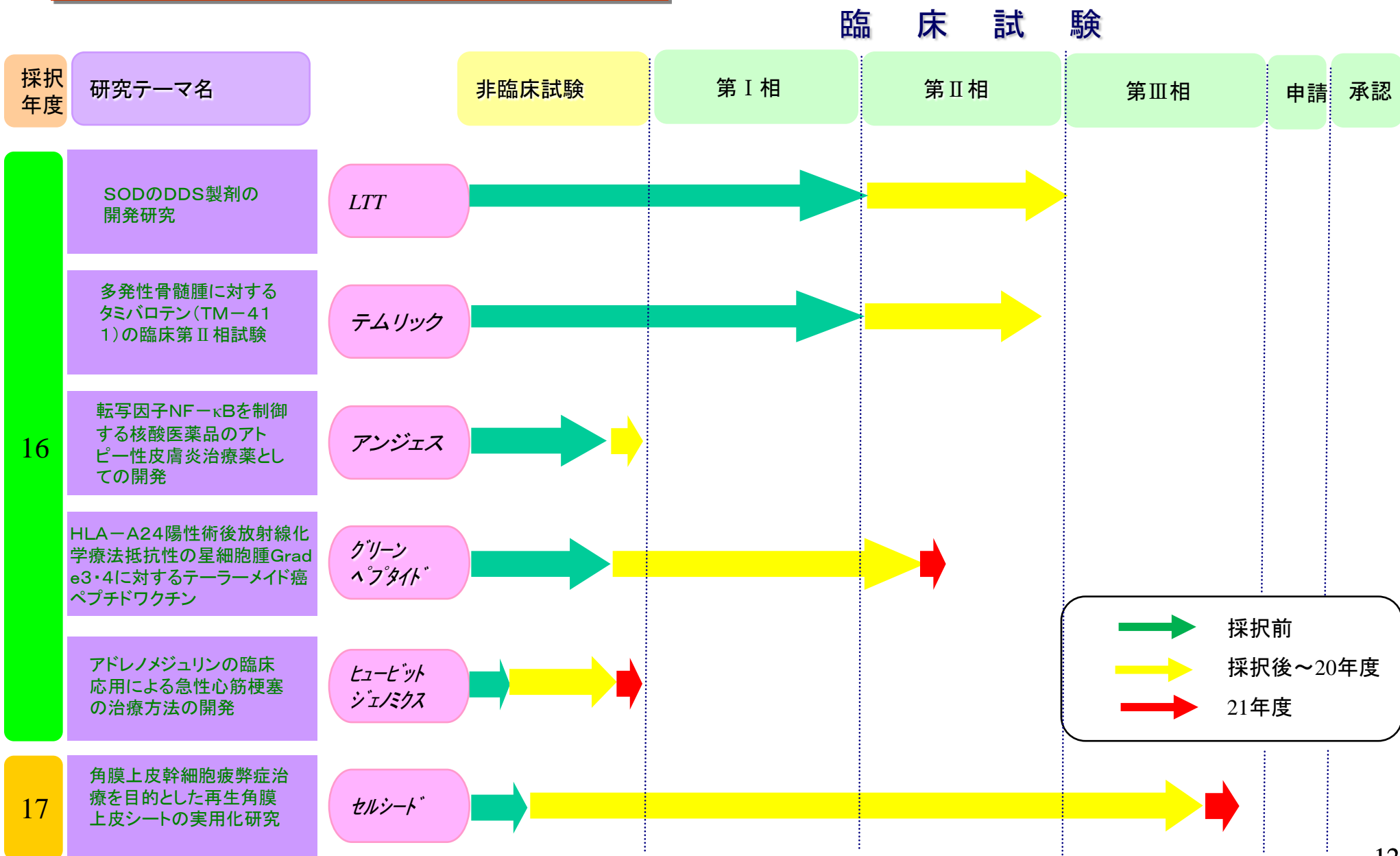
経皮免疫製剤の実験動物における有効性・安全性の検証(大阪大学大学院薬学研究科)

トキシイド含有経皮免疫製剤の有効性・安全性を実証 → 経皮免疫製剤の適用拡大を探索

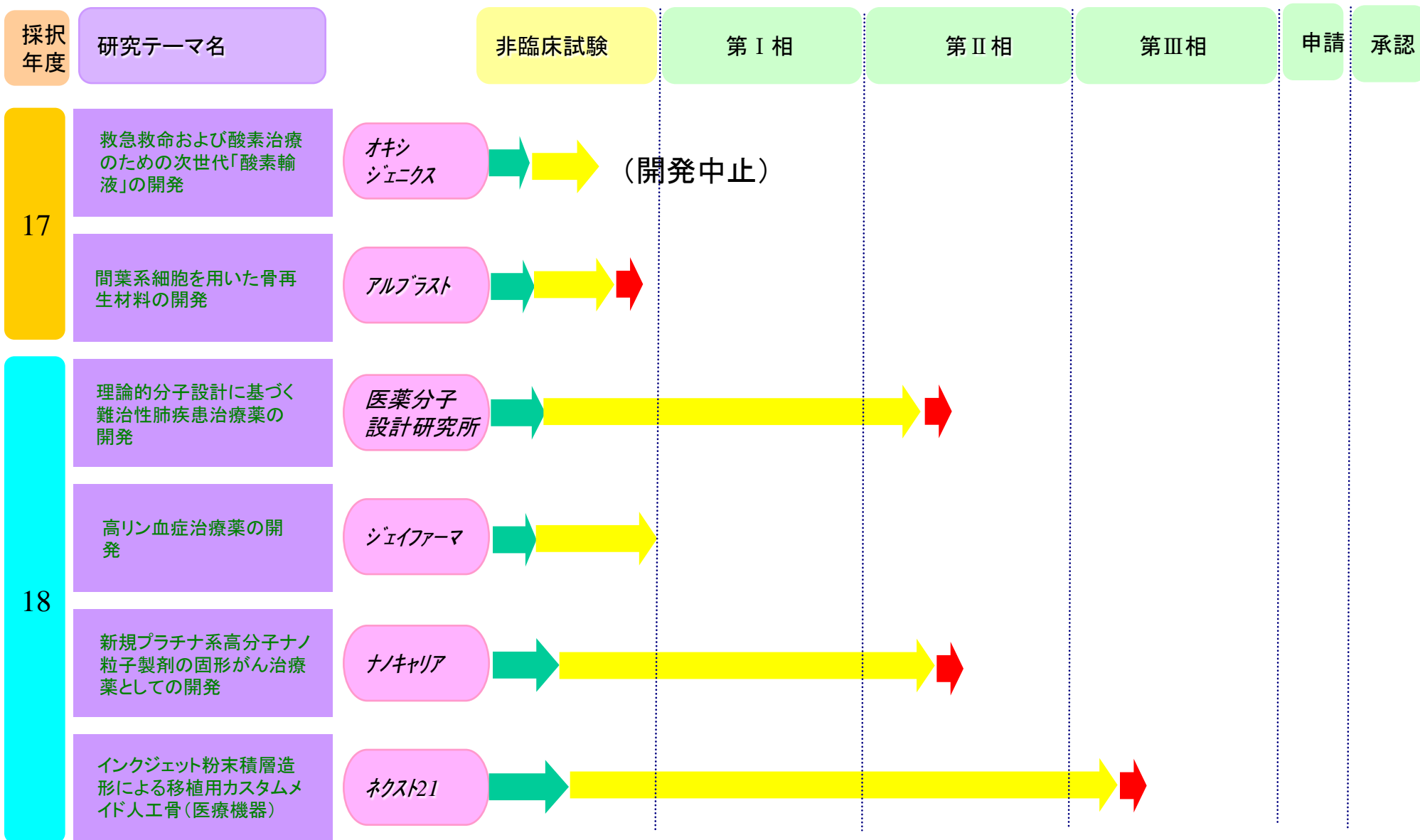


経皮免疫製剤のヒトにおける有効性・安全性の検証(奈良県立医科大学医学部)

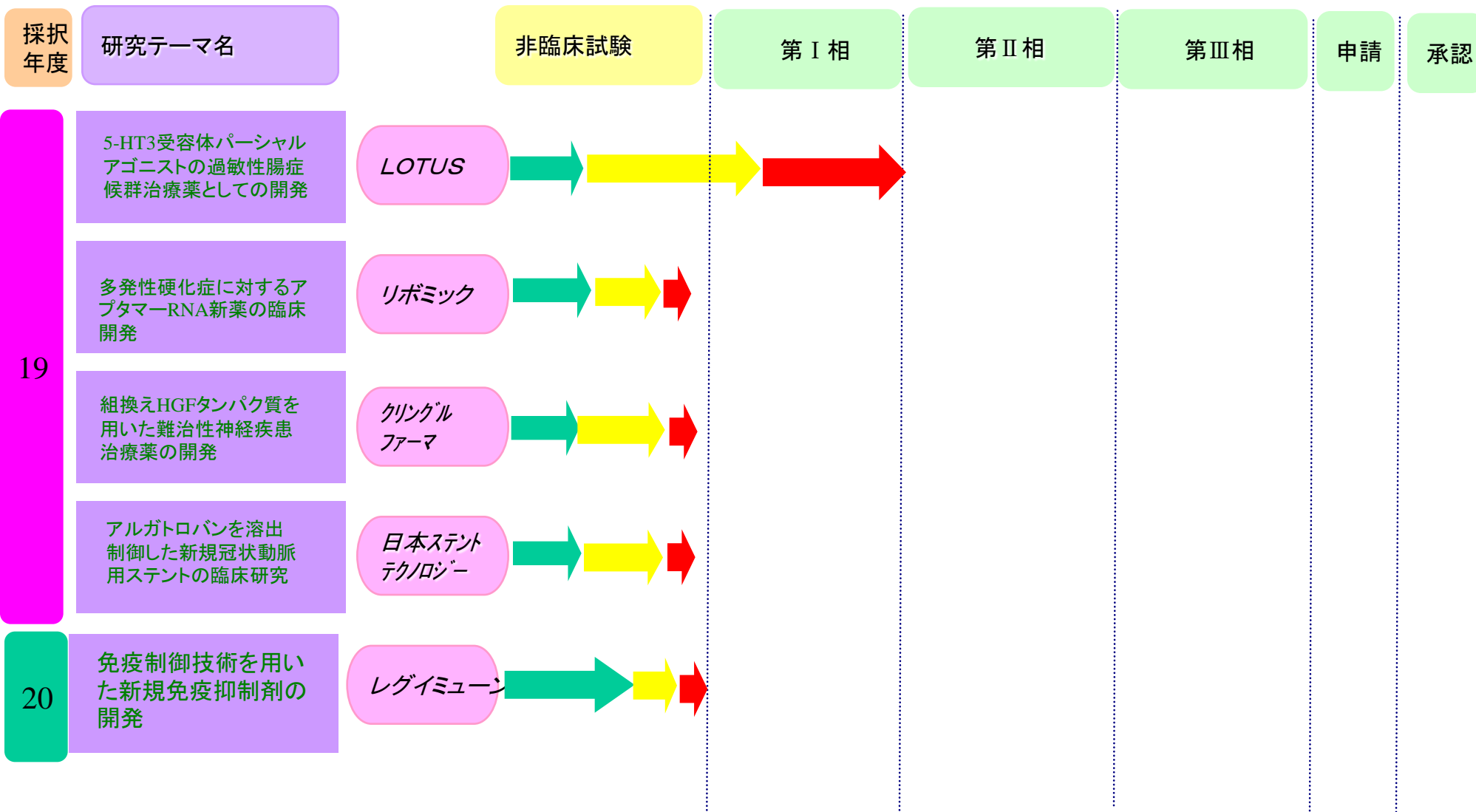
親水性ゲルパッチの安全性を実証 → トキシイド含有経皮免疫製剤の臨床研究へと展開



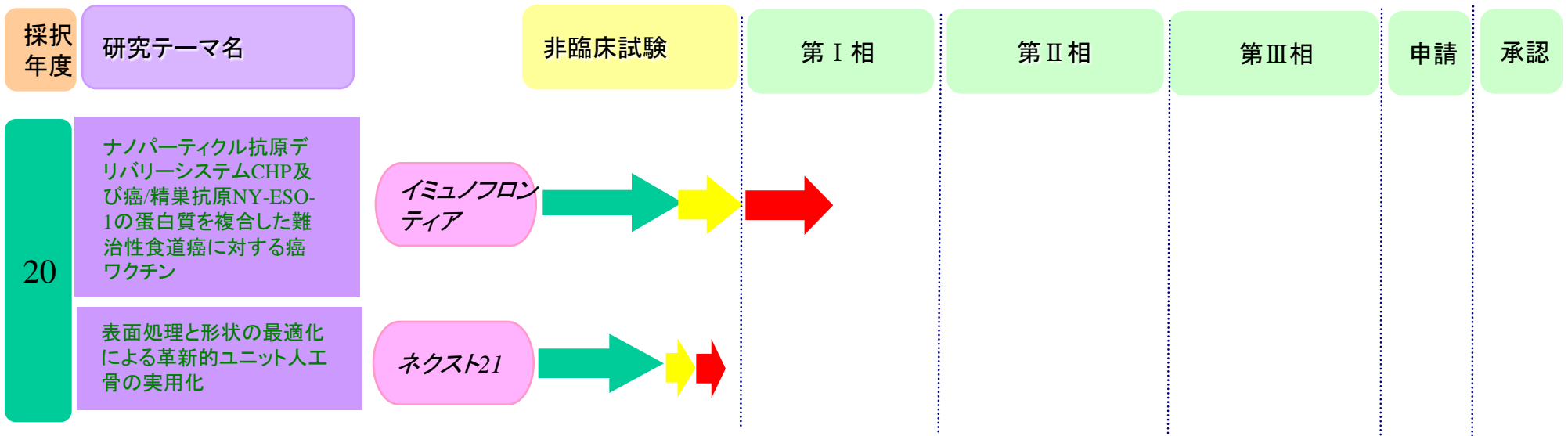
臨床試験



臨床試験



臨床試験



平成22年3月31日現在

平成21年度助成金交付状況

助成品目数	13(11社)
医薬品	9(7社)
医療機器	4(4社)
助成金額	6億4千万円
医薬品	5億8千万円
医療機器	6千万円

助成金交付後の開発状況（平成5～21年度）

助成品目総数	142（医薬品131	医療機器11）
これまでに承認された品目数	87（医薬品 85	医療機器 2）
開発中	25（医薬品 19	医療機器 6）

3. 利用しやすい資金の提供

自己評定S

基礎研究推進事業

評価の
視点

ホームページを活用し、原則として公募開始の1か月前には公募に係る事前の周知が行われているか。

- ①公募開始1ヶ月前に予告を行い、公募を事前周知するとともに、委託研究を年度当初から実施できるよう**早期に公募を開始**

予告日	公募開始日	研究開始日
平成21年9月25日	平成21年10月26日	平成22年4月1日

- ②公募説明会をホームページ、ポスター等で周知した上、全国7箇所**で公募説明会を開催**

数値
目標

新規採択課題については、公募締切から採択決定までの期間を、中期目標期間終了時まで、中期目標期間前の5年間の平均期間と比べ0.5ヶ月間程度短縮する。

- ③書面評価のスケジュール管理の徹底、審査プロセスの効率化を図り、**公募締切から採択決定までの期間を短縮（中期計画の目標0.5ヶ月を大幅に上回る0.76ヶ月の短縮を達成した）**

中期目標期間前5年間平均	平成22年度新規募集
4.53ヶ月	3.77ヶ月

0.76ヶ月短縮

評価の
視点

選定結果を公表し、不採択案件応募者に対して明確な理由を通知しているか。

- ④ 応募者全員に対して、審査結果(採択の可否、評価委員会におけるコメント、得点)及び**応募研究プロジェクト全体の得点分布**を通知

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。

- ⑤ 平成22年度から、直接経費総額の20%未満の項目間流用については事前の手続きなく流用可能とすることなど、研究費の使用ルールを**大幅に見直し**

(参考) 応募件数・採択件数の推移

採択年度	平成17年度	平成18年度		平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度
		1次	2次				
応募件数	161	158	98	150	150	138	230
採択件数	24	20	13	16	17	17	21

4. 承継業務の適正な実施

自己評価A

評価の 視点

- ・出資法人に対し、具体的な事業計画の策定を求める等、研究成果の事業化・収益化が促されているか。
- ・出資法人について、期待される収益が管理コストを下回ると判断された場合に、速やかに株式の処分が実施されているか。
- ・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行われているか。

① 出資事業については、平成21年度末時点で、25,633百万円の繰越欠損金が計上されている。

○欠損金解消への取組

- ・各出資法人から事業報告書・事業計画書を提出させ、ヒアリングを実施するとともに、プログラムオフィサー等による実地調査を行い現況を確認
→ **管理コストの削減や事業化・収益化を図るよう指導を実施。**
- ・各出資法人から研究成果報告書や財務諸表等の資料の提出を求め、外部有識者である成果管理委員による面接評価を実施
→ **2社の存続を決定。**
- ・存続2社においては、それぞれの成果を引き継いだ導出先企業において製品化に向けた開発が進行中
- ・繰越欠損金に関する計画策定委員会を開催し、収益見通しについて確認

② 融資事業については、21年9月及び22年3月に償還計画に沿った貸付金の回収を実施

Part 4

財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項

1. 財務内容の改善
2. その他業務運営に関する重要事項
 - (1) 人事に関する事項
 - (2) セキュリティの確保
 - (3) 施設及び設備に関する事項

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

一般管理費

数値目標

16年度予算額にかかる研究開発振興業務について21年度に15%削減する。

数値目標

17年度予算額にかかるその他の業務について21年度に12%削減する。

事業費

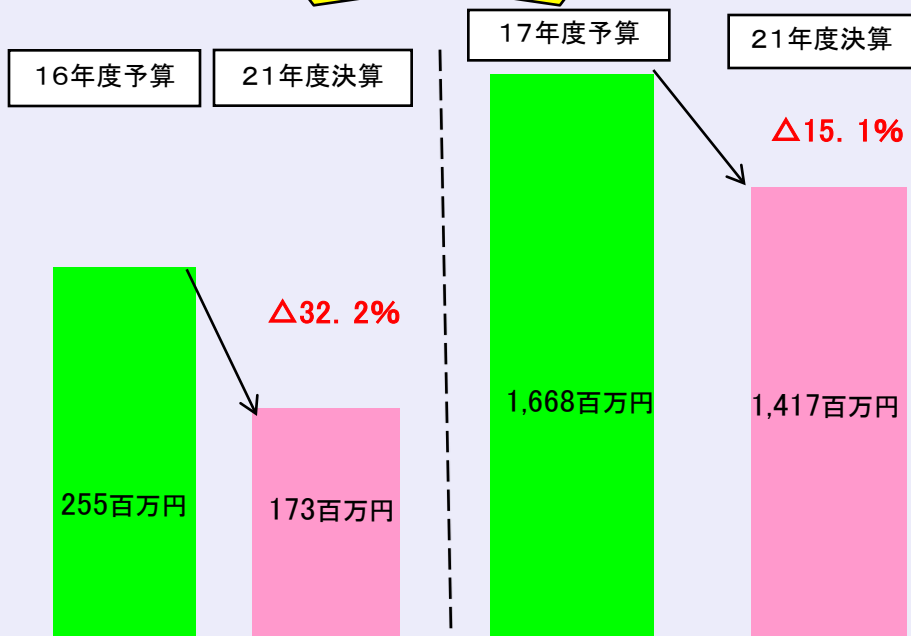
数値目標

16年度予算額にかかる研究開発振興業務について21年度に5%削減する。

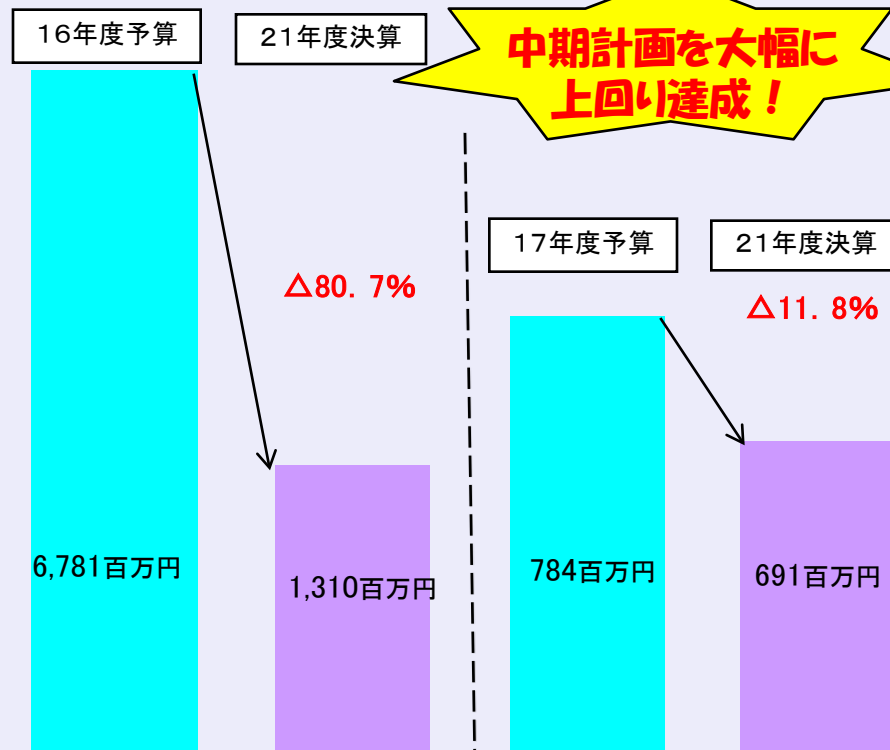
数値目標

17年度予算額にかかるその他の業務について21年度に4%削減する。

中期計画を大幅に上回り達成!



中期計画を大幅に上回り達成!



競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況

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17年度		平成18年度		平成19年度		平成20年度		平成21年度	
	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)
厚生労働科学研究費補助金	18	1,615,649	32	1,504,139	43	1,311,595	48	1,071,610	51	1,137,991
うち主任研究者分	9	1,537,649	15	1,417,339	15	1,219,295	15	969,950	18	1,058,941
文部科学研究費補助金	17	60,810	17	64,660	18	59,170	29	73,265	43	102,571
うち主任研究者分	16	59,310	15	61,160	14	57,070	17	67,835	26	96,351
共同研究費	6	45,550	12	128,650	12	257,092	20	295,975	24	361,239
産業技術研究助成事業費	2	14,085	2	8,497	1	11,570	1	15,470	1	17,030
精神神経疾患研究委託費	1	2,000	1	2,000	1	2,000	1	2,000	1	2,000
ヒューマンサイエンス振興財団受託研究費	4	15,150	5	37,800	4	50,299	5	69,500	3	49,999
その他受託研究費	3	39,970	3	34,579	7	167,800	7	188,463	8	186,073
奨励寄付金	6	12,850	10	9,712	9	34,023	9	83,300	10	37,200
施設使用料	41	24,965	42	28,240	74	25,709	111	43,597	146	55,932
合 計		1,831,029		1,818,277		1,919,258		1,843,180		1,950,035

・20年度と比べて、順調に件数、金額とも増加
 ・民間企業等との共同研究や受託研究の拡大に
 努めた結果、共同研究費が増加

医薬基盤研究所の競争的資金獲得の状況

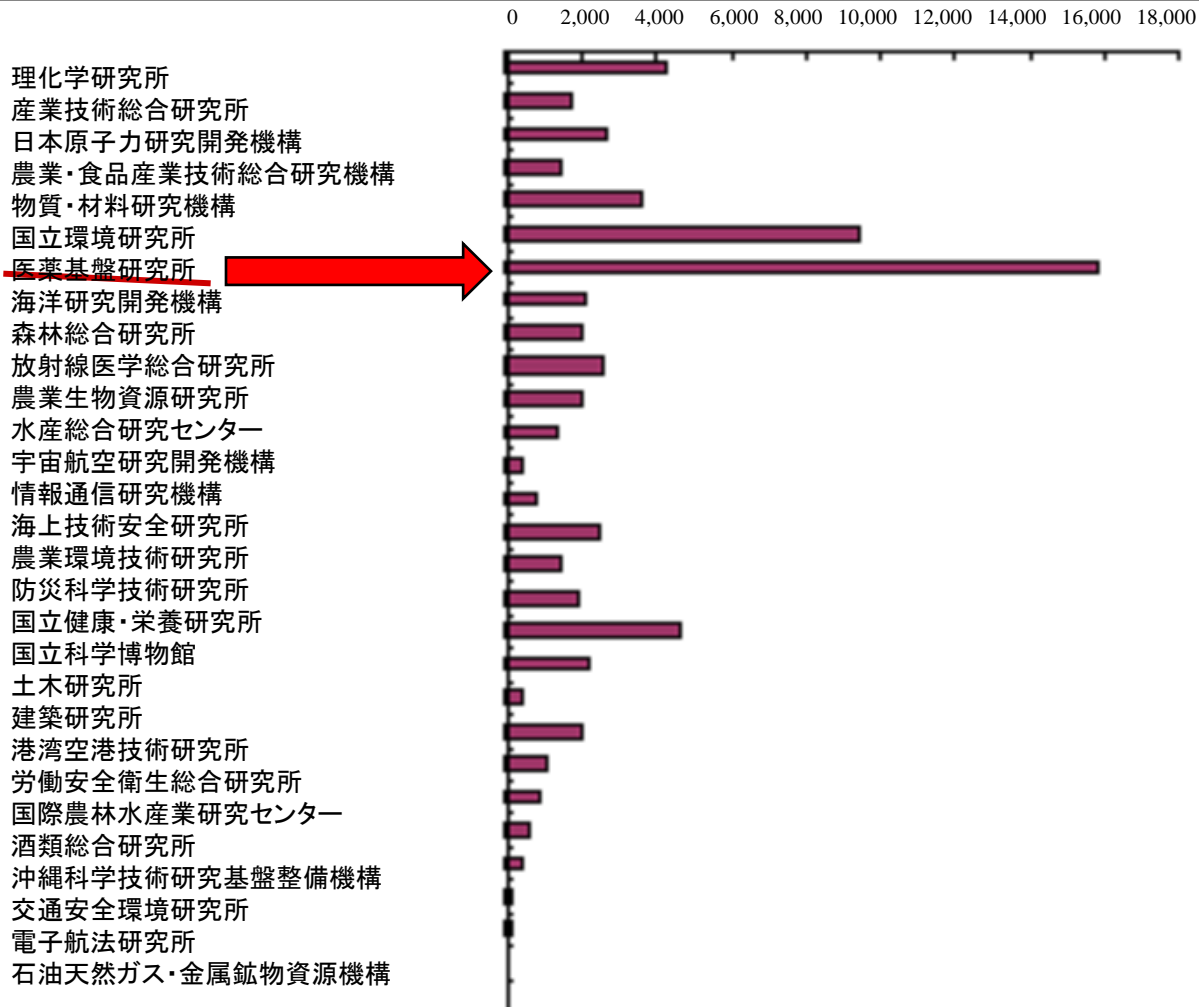
評価の
視点

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。

研究者1人当たりの
競争的資金の獲得額
2年連続日本一

(平成19、20年度、全独法中)

平成20年度実績
約1,580万円/人



研究者1人あたり「競争的研究資金」の獲得額(千円/人)

総合科学技術会議調査(平成21年12月)

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

21年当期未処分利益 約6億5千万円

(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
- なお、当事業年度においては、独立行政法人会計基準第80条第3項の規定により、運営費交付金債務の残高549,634,784円を全額収益に振替え、運営費交付金収益に含め計上。

21年度末積立金 約4億2千万円

(発生要因)

- 自己収入で購入した資産の期末評価額であり、会計処理上発生するもの
利益 = 当期に自己収入で購入の資産額 - 減価償却費(過年度購入分を含む)
- 希少疾病用医薬品等開発助成事業の企業の売上納付額から当該事業に係る経費を除いた額
- 積立金については、次期中期目標期間における業務の財源として厚生労働大臣の承認を受けた額を除いた残余の額については、中期目標期間終了後に国庫納付する

(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) ○情報セキュリティの確保 ○計画的な施設・設備整備

<21年度実績> セミナーや研究発表会の積極的実施、人事の透明性の確保、業績に基づく人事評価の実施、所内共用LANシステムのセキュリティ確保

研修の実施

- ・ 国内外の研究所等の外部講師によるセミナー（H21年度 20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21年度6回）
- ・ 他機関等との共同セミナー（H21年度 7回）

中期計画の目標を上回る成果を達成！

研修等の受講

- ・ 組換えDNA実験等実験従事者のための内部研修会を実施。
- ・ 放射線取扱主任者講習会を受講。

所内研究発表会及び研究成果発表会

- ・ 所内の情報交換を進めるとともに研究所職員間の連携が図れた。

適切な人事評価、適正な人事配置

- ・ 平成20年度の業績評価を踏まえ、平成21年度賞与において反映した。
- ・ 平成20年度定年退職者等を再雇用職員として採用し、職員の専門性や業務の継続性を確保し適正な人事配置を行った。

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。

○研究員の採用

有能な人材を広く募集するため、「ネイチャー」(日本語版・世界版)等の専門誌への募集広告の掲載、大学等の研究機関への募集依頼、当研究所ホームページによる募集記事の掲載を行い広く募集

任期付研究員の採用

人事委員会による中立・公正な選考

5年以内の任期

(基盤的研究部)

・プロテオームリサーチプロジェクトリーダー

(基盤的研究部以外)

・霊長類医科学研究センター研究員

常勤職員数

評価の
視点

職員の専門性や業務の継続性を確保した適正な人事配置が行われているか。

平成22年3月31日現在

	実績		計画
	17年度当初	21年度末	
理事長	1	1	1
事務職	29	26	33
研究職 (うち任期付研究職)	41 (3)	45 (17)	53
技術専門員	8	7	8
計	79	79	95

(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新任職員への周知徹底
 - ・ 高度なセキュリティを必要とするR I 区域及びES細胞室について、入退出者を限定するなど管理の徹底を図った。
2. 所内共用LANシステムの活用と情報セキュリティの維持

(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。

平成21年度実施済み施設・設備整備

- ・ 筑波薬用植物資源研究センター中央監視装置更新工事
- ・ 筑波薬用植物資源研究センター受水槽及び高架水槽更新工事
- ・ 霊長類医科学研究センター動物系污水前処理施設改修工事
- ・ 霊長類医科学研究センター污水焼却施設改修工事
- ・ 霊長類医科学研究センター研究本館等空調設備改修工事
- ・ 霊長類医科学研究センターアカゲミドリザル棟改修工事