

最終評価シート 説明用資料

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

生物資源研究

研究開発振興

適切な業務運営のための組織・予算

研究所自らが、創薬に向けた基盤的研究を実施

創薬研究に不可欠な生物資源の資源化と提供

大学やベンチャー企業等に研究・開発資金を提供するとともに、研究の進捗について指導、助言

効率化係数による削減と業務改善の取組

【現状と課題】

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

- ・ 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

- ・ 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

- ・ 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

- ・ 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

- ・ 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

- ・ 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

- ・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

- ・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

- ・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)

- ・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

- ・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

- ・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

- ・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

- ・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

- ・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。

1. 機動的かつ効率的な業務運営

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	最終評価
A(3.70)	A(3.78)	A(3.63)	A(3.67)	A(3.57)	A(3.67)

① 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」(年複数回)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

② 目標管理と評価による進行管理の充実

- ・目標管理制度の導入
- ・外部及び内部委員会による研究業績の評価

2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

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	最終評価
A(3.50)	A(3.78)	A(3.75)	B(3.00)	A(3.71)	A(3.55)

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。(目標:15%程度)
- ・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。(目標:12%程度)

【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。(目標:5%程度)
- ・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。(目標:4%程度)

【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。(目標:4%以上)

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

3. 戦略的事業展開、外部評価

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	最終評価
A(3.78)	A(3.89)	A(3.50)	A(3.83)	S(4.71)	A(3.94)

- ①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
- ②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
- ③研究振興業務における公募課題の外部評価の実施
- ④研究所内の各部門間での連携
 - ・所内横断的技術共同研究の推進
 - ・所内における研究情報の交換・共有の促進
- ⑤スーパー特区研究の推進(ワクチン、iPS)
- ⑥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。
- ⑦新たな取組みの推進
 - ・難病研究資源バンク事業の採択

4. 情報公開、成果の普及及びその活用の促進

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	最終評価
A(3.90)	A(4.00)	S(4.88)	S(4.50)	A(4.42)	A(4.34)

① 内部統制の強化② 業務内容・成果の公表

- ・論文投稿・学会、シンポジウム等での発表回数の著しい増加
- ・一般公開・講演会の開催等
- ・ホームページアクセス件数の増加
- ・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」

評価項目

5

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

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	最終評価
A(3.70)	A(3.78)	A(3.88)	A(3.83)	A(3.85)	A(3.81)

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

- ・大阪大学、神戸大学、三重大学との協定(累計6講座)

③NMR施設の外部利用状況

- ・21年度は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

- ・「共同研究規程」、「受託研究規程」、「施設等使用規程」、「奨励寄付金受入規程」等による公正性・中立性の観点からの所内審査体制の確立

評価項目

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

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	最終評価
A(4.00)	A(4.00)	A(4.00)	A(3.83)	S(4.85)	A(4.14)

(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プロジェクト(平成14年度～18年度)の成果を踏まえ、19年度から医薬品の安全性予測による臨床試験の効率化等のため、安全性バイオマーカー30以上の探索を目指し、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトを推進

①安全性バイオマーカー探索

- ・安全性バイオマーカーの研究戦略、バイオマーカー開発のためのインフォマティクス手法・プロセスの検討
- ・13種の非臨床バイオマーカー候補の特定を完了
- ・10種の非臨床レベルでの応用が期待されるバイオマーカーの特定
- ・2種の臨床バイオマーカー候補を特定

②ヒト外挿性の向上

- ・血液ゲノミクス研究としての基礎データの収集
- ・1種の臨床レベルでの応用が期待されるバイオマーカーを特定
- ・ゲノミクスとメタボロミクス技術を融合した研究より、臨床バイオマーカー候補2種を特定
- ・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

- ・標準操作手順書(SOP)をベースにした基盤研と共同研究施設間バリデーション試験の解析
- ・遺伝子解析用チップのバリデーション試験のデータ解析を完了
- ・PMDA関係者との情報交換を推進

④TG-GATEsの充実・強化

- ・TGPシステム利用者からの要望を基にワーキンググループによる開発計画を立案

評価項目

7

1. 基盤的技術研究

(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

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	最終評価
B(3.30)	B(3.22)	A(3.75)	S(4.83)	S(4.85)	A(3.99)

(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)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882個(累計)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。
- ・バイオインフォマティクス手法により、疾患と特異たんぱく質の相関性データベースの構築検討を実施した。

(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。
- ・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。

評価項目

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

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	最終評価
B(3.20)	A(4.00)	S(4.63)	S(4.83)	S(4.57)	A(4.25)

(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

- ・組換え多価生ワクチンのベースとなる水痘ワクチンベクターの最適化を進め、水痘ワクチンゲノムに迅速・簡便に外来遺伝子を挿入するシステムを構築し、多価ワクチンの生産と安定供給につながる知見を得た。
- ・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エンベロープの糖タンパク質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の細胞への特異的導入法の開発を進め、乳がん細胞に指向性の高いLyPを表出させたバイオナノ粒子にSOCS-1を組み入れた遺伝子誘導体は、乳がん移植ヌードマウスでの顕著な腫瘍縮小効果を示した。
- ・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。

評価項目

9

1. 基盤的技術研究 (6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

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	最終評価
A(4.00)	A(4.00)	S(4.50)	S(4.50)	S(4.71)	A(4.34)

(6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

①機能性に優れた次世代アデノウイルス(Ad)ベクターの開発と評価

- ・Adのゲノムサイズを利用し、Adベクター複製中に生じる増殖性ウイルスの出現を完全に抑制できる安全な新規ベクターの開発に成功した。
- ・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。

②改良型Adベクターを用いた細胞・動物評価系の開発

- ・肝臓特異的なmiRNAの標的配列を自殺遺伝子発現カセットに挿入することにより、高い抗腫瘍効果を維持したまま肝臓に対する毒性を顕著に抑制することに成功した。
- ・幹細胞への遺伝子導入に適したAdベクターの開発を進め、ヒトiPS細胞では分散時の細胞生存率を高めるROCK阻害剤を添加することにより遺伝子導入効率を飛躍的に向上させることを見出した。
- ・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。

③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。

④Ad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。

評価項目

10

2. 生物資源研究 (1) 遺伝子、(2) 培養細胞、(4) 実験用小動物

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	最終評価
A(3.90)	A(4.00)	A(3.88)	A(4.00)	A(3.85)	A(3.93)

(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

評価項目

11

2. 生物資源研究

(3) 薬用植物

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	最終評価
A(3.80)	A(3.67)	A(3.63)	A(3.83)	A(3.85)	A(3.76)

(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。
- ・種子交換目録を発行し、60カ国以上の約400機関に配布し、請求に対し、種子の送付を行った。
- ・ソロモン諸島の有用植物資源調査に伴う植物の収集を行った。
- ・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。
- ・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。

評価項目

12

2. 生物資源研究 (5) 霊長類

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	最終評価
A(3.80)	A(3.89)	A(3.75)	S(4.50)	A(4.28)	A(4.04)

(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

- ・交配後にホルモン検査を実施することにより、従来の2倍の交配を可能とし、550頭の繁殖母群を維持しつつ、毎年約200頭の新生ザルを生産した。
- ・1,600頭の繁殖・育成群について、微生物学的・生理学的モニタリングを実施し、供給ザルの品質管理を実施した。
- ・育成ザルは、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供給した。

②医科学研究用霊長類リソースの開発・整備

- ・全てカニクイザルの遺伝子を導入した胎児肝細胞および新生児皮膚細胞由来のiPS細胞を世界で初めて樹立するとともに、アフリカミドリザルのES細胞についても樹立に成功した。未分化状態および多分化能の解析から、iPS細胞はES細胞と同様な特徴を持つことを確認した。
- ・C型肝炎ウイルス(HCV)に近縁なGBV-Bをマーマセツトに感染させる感染系において、ヒトにおけるHCV感染と同様の慢性感染および慢性肝炎モデルの作製世界で初めて成功した。
- ・マーマセツト及びタマリンについて、デングウイルス接種を行い、既存の霊長類モデルに比べ高いウイルス増殖を示すことを世界で初めて明らかにした。
- ・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サルタイプDレトロウイルス(SRV/D)非感染コロニーの拡大に成功し、EBVやCMVのヘルペスウイルスも非感染であることが確認できた。磁場凍結保存した卵巣を移植したカニクイザルは、移植2年経過後も正常な内分泌状態が確認できた。
- ・ヒトと同様の病態を示すカニクイザルの拡張型心筋症モデルを作製し、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。
- ・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を明らかにした。

(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

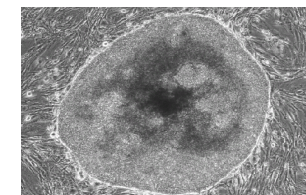
平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	最終評価
A(3.70)	A(3.89)	A(3.88)	B(3.33)	A(4.00)	A(3.76)

TOPICS

基礎研究推進事業

○ヒトiPS細胞の樹立に成功(詳細は参考資料参照)

基礎研究推進事業では、研究内容を重視した研究プロジェクトの採択を行い、「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」(京都大学山中教授)(平成18年度採択)において、平成19年度にヒトiPS細胞の樹立に成功するなど、著しい成果を挙げてきている。



ヒトiPS細胞

○次世代型呼吸循環補助装置の開発・薬事法の承認(詳細は参考資料参照)

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。



次世代呼吸循環補助システム

TOPICS

希少疾病用医薬品等開発振興事業

○事業開始の平成5年度から平成21年度までに142品目を助成し、平成22年度末現在において、87品目が薬事法の承認を取得した。

○本事業の活用により、最近では「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)等が開発、上市され、患者さんに届けられることにより、国民保健の向上に寄与している。

(2) 知的財産の創出及び製品化の促進

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	最終評価
A(3.80)	A(3.78)	A(3.75)	A(3.67)	A(3.71)	A(3.74)

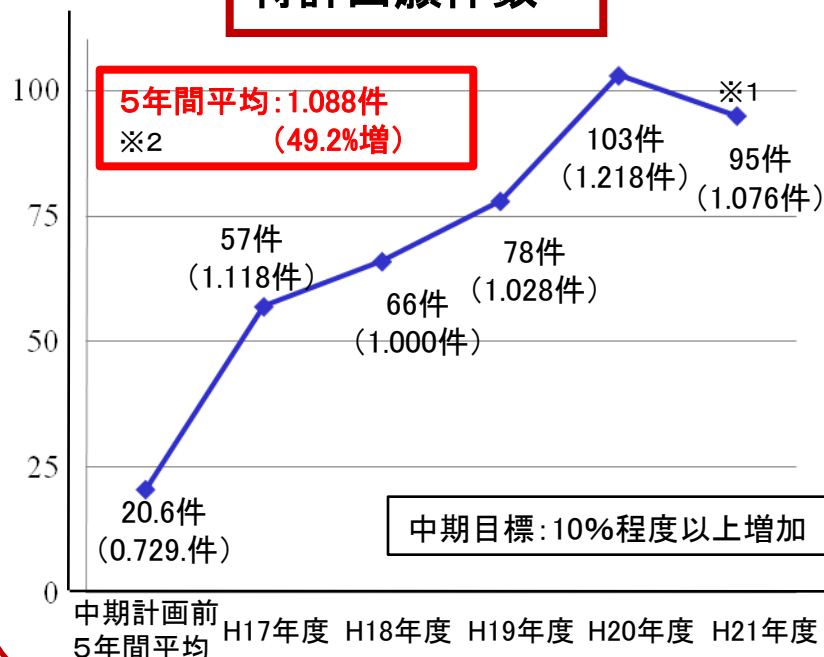
TOPICS

特許出願件数・論文発表件数が増加

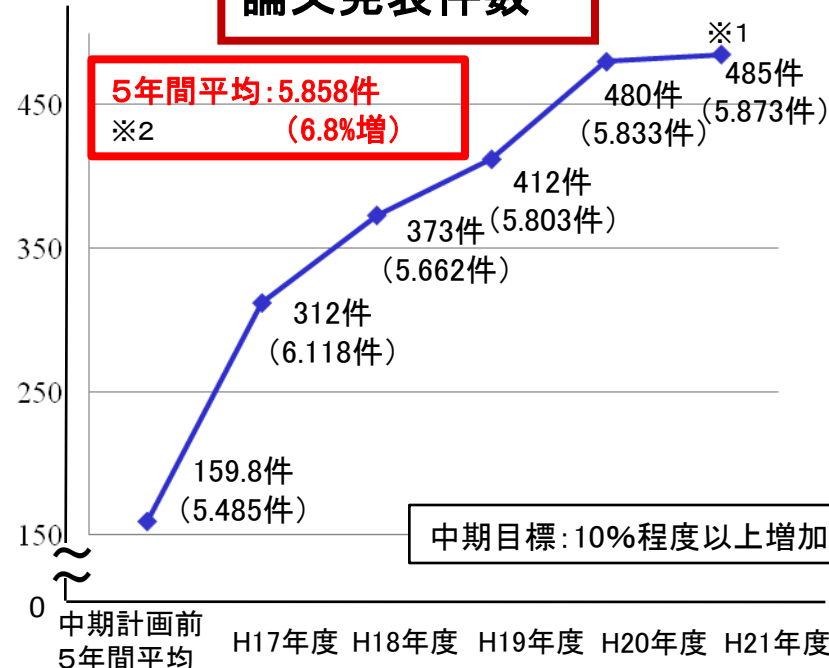
基礎研究推進事業

基礎研究推進事業では、特許出願・論文発表等の具体的な研究成果をあげたものに対しては、資金配分額を増やすことにより、研究者のインセンティブを高めるなどの取り組みを行い、**特許出願件数・論文発表件数が増加**した。

特許出願件数



論文発表件数



※1 上段:件数(指定研究を除く。)、下段()内:1課題あたりの平均件数(指定研究・若手研究を除く。)

※2 指定研究・若手研究を除く。

(3) 利用しやすい資金の提供

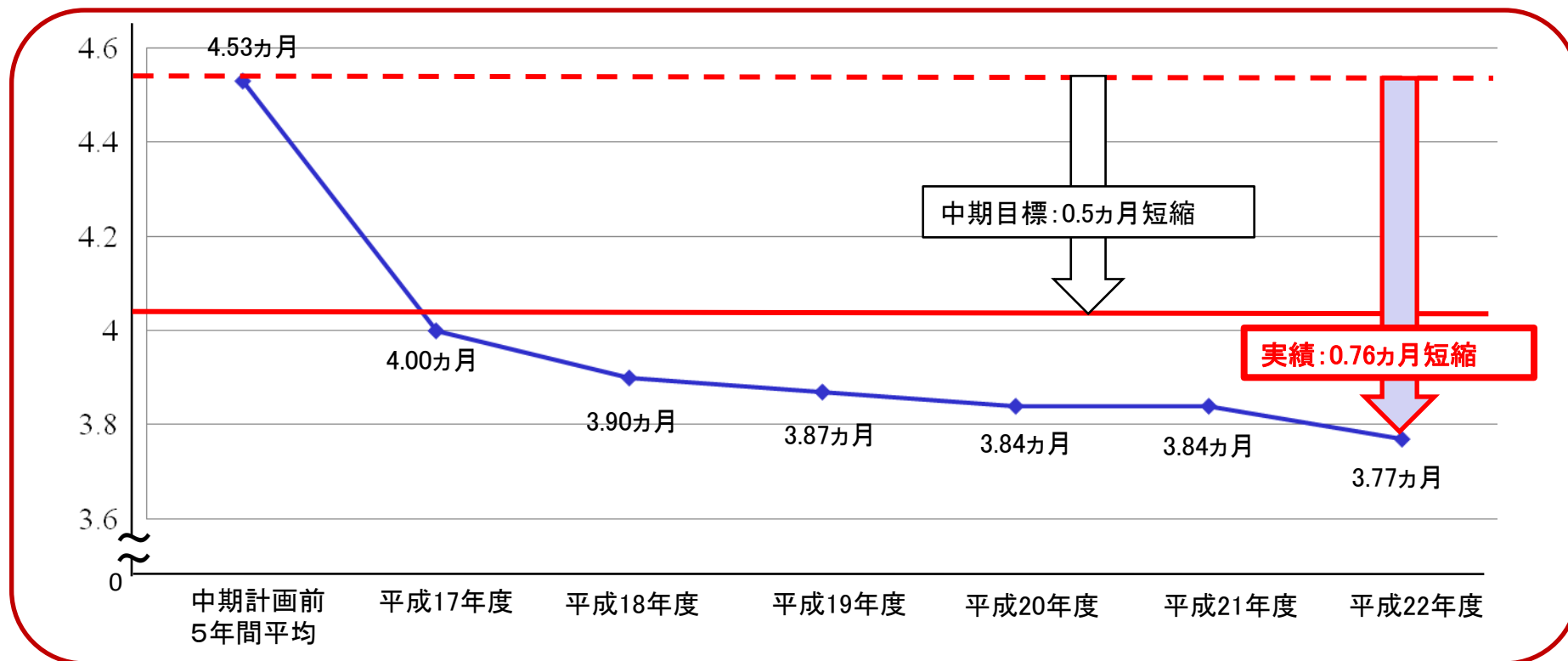
平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	最終評価
A(3.60)	A(3.89)	A(3.50)	B(3.33)	A(3.57)	A(3.58)

TOPICS

公募締切から採択決定までの期間を短縮

基礎研究推進事業

基礎研究推進事業では、利用しやすい資金の提供を図るため、審査等の迅速化に努め、中期計画前5年間の平均に比べて、**公募締切から採択決定までの期間を、中期計画(0.5ヵ月)を大幅に上回る0.76ヵ月短縮を達成した。**



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	最終評価
A(3.70)	B(3.44)	A(3.50)	B(3.17)	B(3.14)	B(3.39)

● 出資事業における繰越欠損金解消への取組

	繰越欠損金解消への取組
平成17年度～	<ul style="list-style-type: none"> ・各出資法人から事業報告書・事業計画書を提出させ、これに基づき、電話等を通じ、出資法人の現況を確認 ・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、将来的に管理コストを上回る収益が得られるかどうか等について、外部有識者である成果管理委員による評価を実施。こうした結果を踏まえ将来的に管理コストを上回る収益が得られる見込みがないと判断された出資法人の清算を決定
平成19年度～	<p>新たにプログラムオフィサー等による実地調査も行い、出資法人の現況を確認するとともに、それぞれの成果を引き継いだ国内企業にも出席を求め、外部有識者による面接評価を実施し、管理コストの削減や事業化・収益化を図るよう指導</p>

	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
清算の方針が決まった法人	0社	4社	1社	0社	0社

存続2社においては、それぞれの成果を引き継いだ国内企業において製品化に向けた開発が進行中

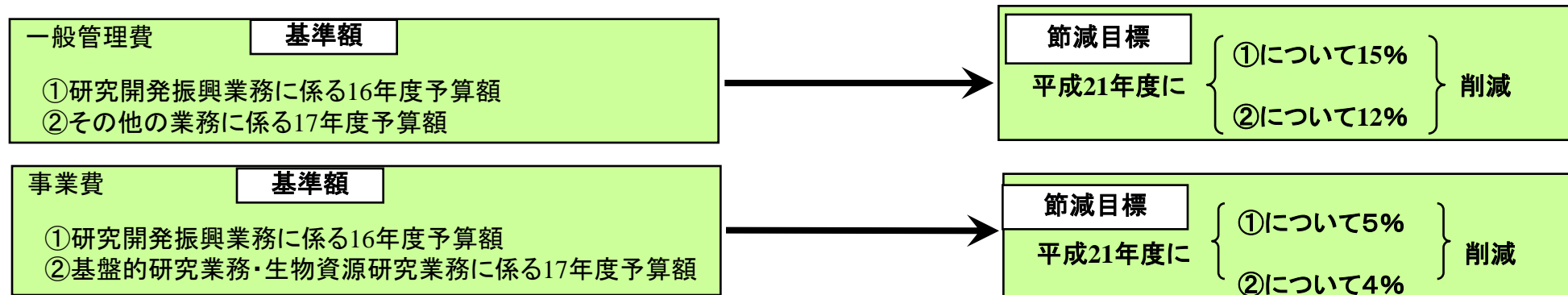
● 貸付金の回収

融資事業については、償還計画に基づき貸付返済金の回収を毎年度9月及び3月に計画通り実施

1 財務内容の改善に関する事項

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	最終評価
B(3.10)	B(3.00)	B(3.00)	B(3.00)	A(4.00)	B(3.22)

①一般管理費・事業費の節減目標の達成状況



○目標達成状況

【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。

②競争的研究資金等の外部資金の獲得状況

○平成17年度 1,831千円 ○平成18年度 1,818千円 ○平成21年度 1,950千円
 ○平成19年度 1,919千円 ○平成20年度 1,843千円

・競争的研究資金、受託研究費等の獲得に向けて、研究者に積極的な応募を促した。また、各種シンポジウムの開催、製薬関係団体との意見交換の実施等により、当研究所の研究活動のPRを積極的に行い、受託研究・共同研究費の獲得に努め、必要額を確保。

その他業務運営に関する重要事項

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	最終評価
B(3.10)	B(3.33)	A(3.63)	B(3.33)	B(3.28)	B(3.33)

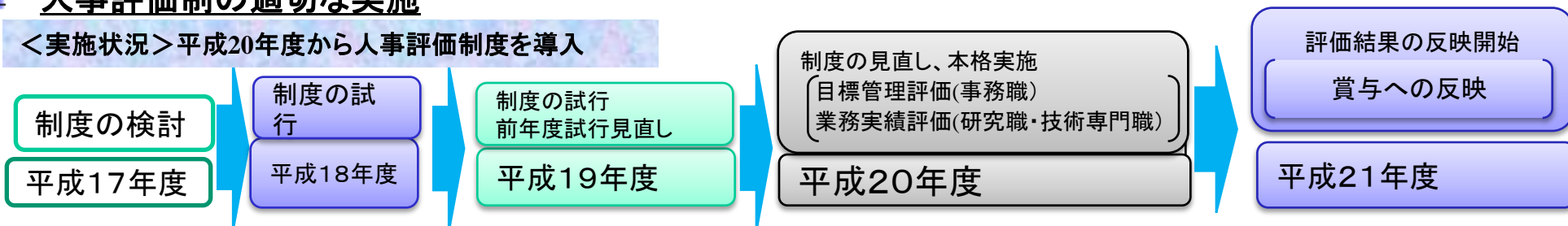
✦ 研修の機会を提供し、職員の資質や能力の向上を図る。

➤ セミナー開催・学会参加状況等

	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
①研究所主催セミナー	20回	21回	24回	18回	20回
②他機関とのセミナー	18回	23回	27回	10回	7回
③学会参加	197回	218回	274回	327回	429回
④口頭発表	126回	121回	129回	168回	211回

✦ 人事評価制の適切な実施

＜実施状況＞平成20年度から人事評価制度を導入



✦ 研究者の活動的で活性化された研究環境を実現

・常勤職員に任期制を導入

任期付研究員採用者数	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
	8名	4名	4名	3名	2名

最終評価シート説明資料 参考資料

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

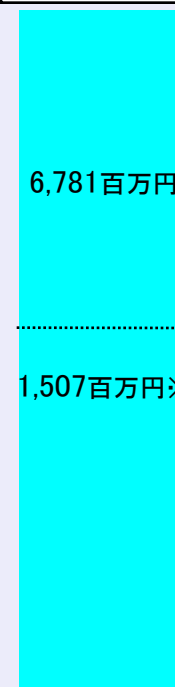


△15.1%

1,417百万円

16年度予算

21年度決算



△80.7%

1,310百万円

1,507百万円※

中期計画を大幅に上回り達成!

17年度予算

21年度決算



△11.8%

691百万円

※競争的資金5,274百万円を除算した額

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。

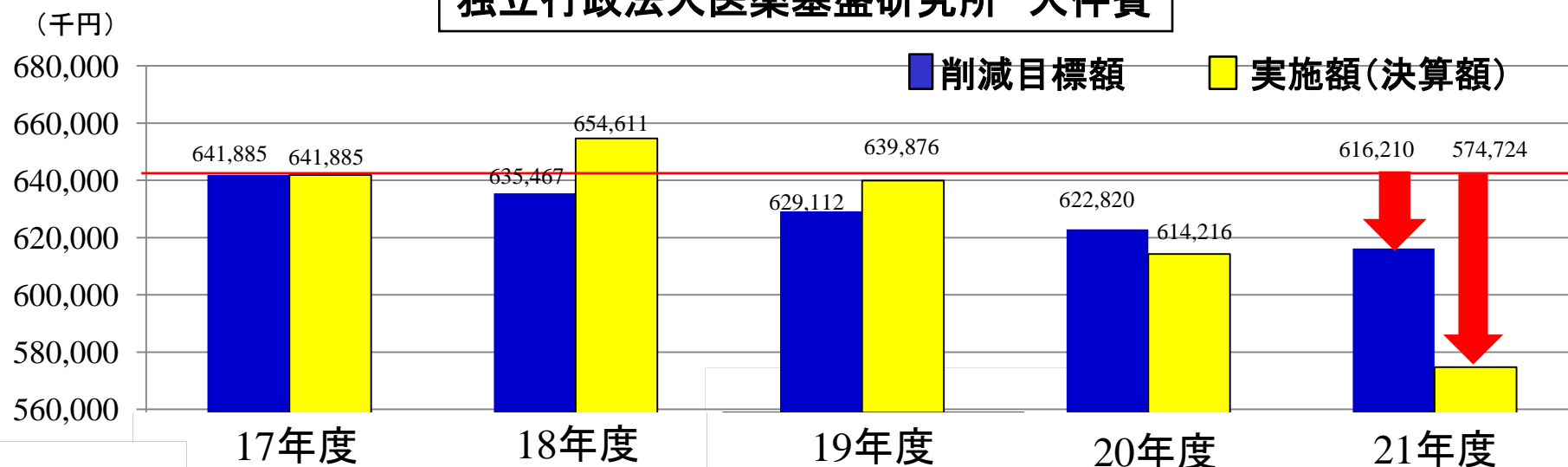
<21年度実績>
支給総額は基準年度と比較して**10.5%**の減少

平成17年度決算額(641,885千円)
67,161千円

減少

平成21年度決算額(574,724千円)

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)

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」

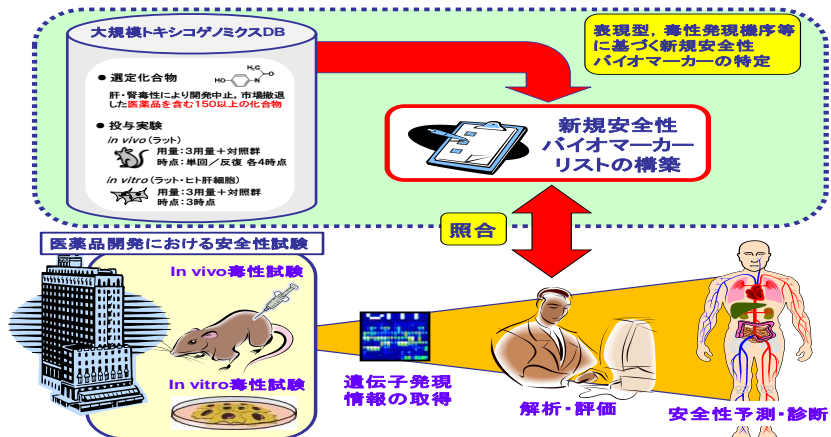
日本学術会議会長賞

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)

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



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

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

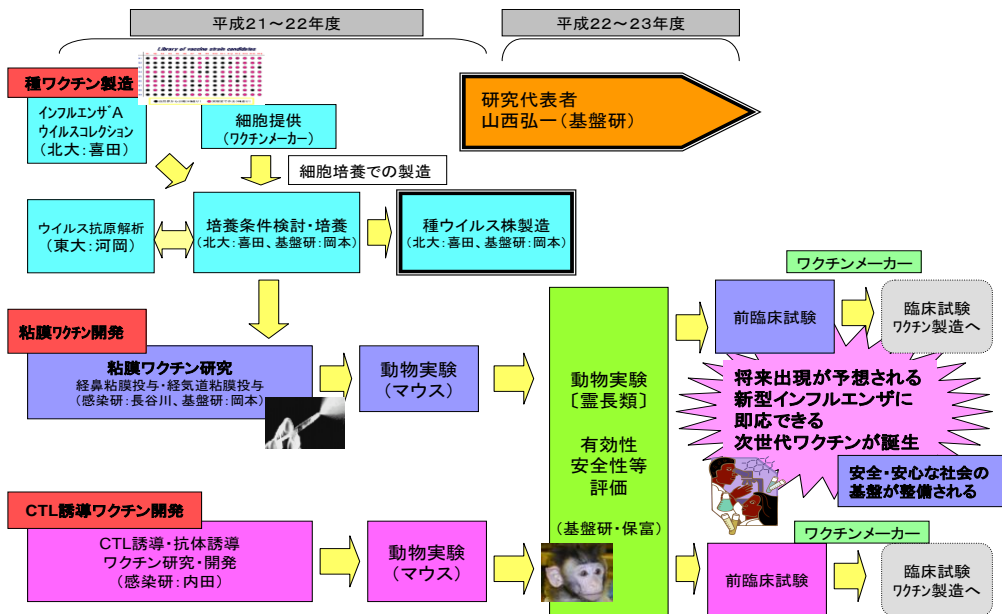
評価の視点 研究所内の意見を吸収し、事業の重点化、研究資源の戦略的配分、研究テーマの再編・改廃等が行われているか。

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

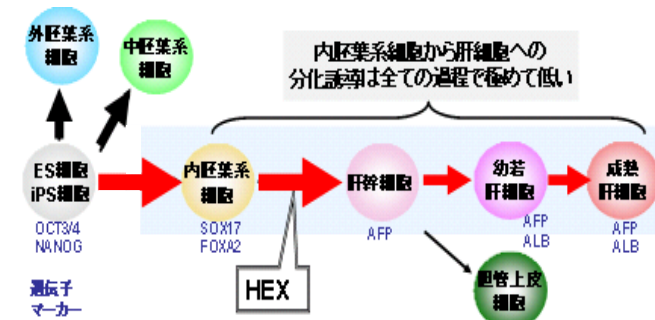
次世代新型インフルエンザワクチン開発研究がスーパー特区対象公募で採択(平成21年9月) (厚生労働科学研究費補助金)

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

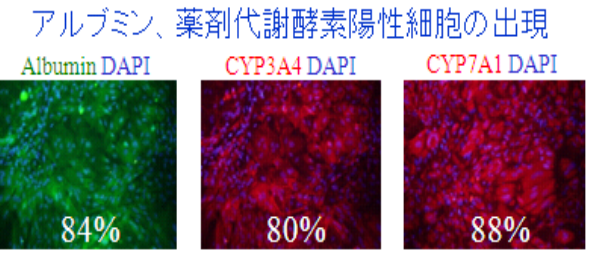


スーパー特区研究の推進②

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!



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, 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!

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

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)

生物資源研究分科会

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

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)

4. ②業務内容・成果の公表

論文投稿、学会・シンポジウム等での発表、特許出願

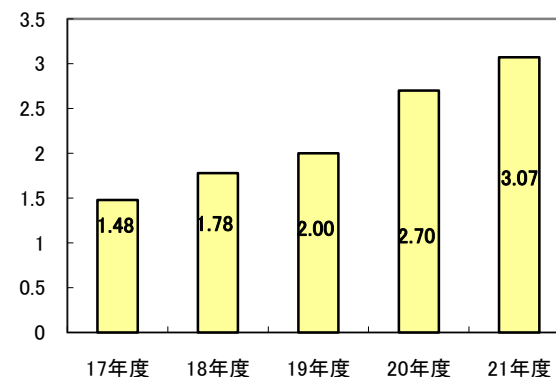
論文発表

中期計画→毎年度査読付論文60報

中期計画を大幅
に上回る成果

()は、インパクトファクターが2以上のもの

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
査読付き論文掲載数 (※)	68報 (41報)	87報 (48報)	98報 (70報)	127報 (84報)	138報 (96報)



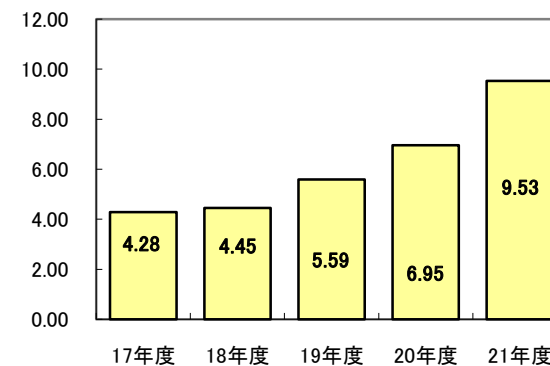
※印刷中・投稿中の論文は含まない。

学会発表

中期計画→口頭発表を国内・海外で積極的に実施

中期計画を大幅
に上回る成果

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
国内学会等	159回	182回	213回	252回	323回
国際学会等	38回	36回	61回	75回	106回
計(※)	197回	218回	274回	327回	429回

【参考】研究員(常勤)一人当たり
査読付論文掲載数

※実際に学会等の場で発表した件数。連名での発表実績は含まない。

特許出願数

中期計画→25件(5年間の累計)

4年目にて
中期計画達成

	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	累計
特許出願数	3件	7件	9件	7件	8件	34件

【参考】研究員(常勤)一人当たり
学会等発表数

トキシコゲノミクスデータベースを活用した毒性メカニズムに基づく医薬品安全性評価に関する研究

トキシコゲノミクスデータベース・解析システム・安全性予測システムを構築し、当システムを最大限に活用して、医薬品の研究開発における非臨床試験・臨床試験の効率化を目的に①安全性バイオマーカーの研究、②ヒト外挿性の向上、③レギュラトリーサイエンスの基盤整備をすることにより、より安全性の高い医薬品創製に貢献する

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. 150個の化合物について、生体ラット及び培養ヒト・ラット肝細胞を用いて、遺伝子発現データ、毒性学的データ、毒性予測遺伝子マーカー及び臨床副作用情報等を格納したデータベースを完成する。

48化合物について、遺伝子発現データ、毒性学的データ等の情報をデータベースに格納した

102化合物について、遺伝子発現データ、毒性学的データ等の情報をデータベースに格納し、計画した計150化合物の登録が完了した

イ. 上記のデータベースを解析し、新規化合物の毒性予測を可能とするシステムを構築し、医薬品開発の初期段階で化合物を絞り込む方法論を確立する。

安全性予測・解析システムを構築するため、システムに組み込む遺伝子発現解析手法、毒性予測手法等の開発を行った

データベース、解析、予測の3システムから構成される医薬品の安全性予測システム(TG-GATES)を完成させた

肝障害に関連する4種のバイオマーカー候補を特定した(非遺伝子傷害性肝発がん関連マーカー等)

肝障害及び腎障害に関連する19種のバイオマーカー候補を特定した(胆汁鬱滞関連マーカー、くもり硝子変性関連マーカー等)

13種のカテゴリ-IVマーカー候補の抽出、10種のカテゴリ-IIIマーカーの特定を完了し、カテゴリ-IIIの中からヒトの肝障害マーカーと期待されるマーカー2種を特定

ウ. 上記のデータベース及びシステムの将来における公開を目指した準備を進める。

基礎情報を公開するためのホームページ開設作業を行った

ホームページを開設し、データベース構築に用いた化合物の情報(化合物名、薬効)、実施した動物試験プロトコルの概要、関連学術論文リストを公開した

公開に備え、データベースに格納されている血液学的検査、血液化学的検査、剖検所見、病理組織学的検査等の毒性試験データの確認と整理を行った

公開に備え、データベースの保守管理、バグ対応、ユーザー問い合わせ対応のほか、データベース応用ソフトの改良作業を実施した。

エ. 上記のデータベースを継続的に保守・改良し、また、ヒト末梢血の遺伝子発現解析との併用により、ヒトにおける化合物の安全性の直接的な予測の可能性を検討する。

・ Affymetrixチップを用いたバリデーション試験を実施した
・ 血液ゲノミクスに係わる基礎検討試験を実施した

・ Agilentチップを用いたバリデーション試験を実施した
・ 血液ゲノミクスに係わる追加基礎検討試験を実施した

・ Agilentチップを用いたバリデーション試験の解析を完了した
・ トキシコゲノミクス関連ガイダンス作成に向け、PMDAとの情報共有を実施した。

ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質の解析研究

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. 研究協力機関より送付されたヒト試料を用いて、質量分析装置を中核とした大量たんぱく質同定解析システムによる疾患関連たんぱく質の探索・同定研究を、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団と共同で行う。当初は血清を対象に、各疾患毎に約1500個のたんぱく質を選び出し、その定量法を確立する。さらに対照群と比較することで疾患により変動する約400個の新規たんぱく質を見出す。この技術を用いて、順次、ヒト組織、尿等进行分析する。

- ・約1,200個のたんぱく質を探索・同定・定量した。

- ・約1,820個のたんぱく質を探索・同定・定量した。
- ・疾患により変動する新規たんぱく質を45個発見した。

- ・約3,270個のたんぱく質を探索・同定・定量した。
- ・疾患により変動する新規たんぱく質を127個発見した。

- ・1,088個のたんぱく質を探索・同定・定量した。
- ・疾患により変動する新規たんぱく質を182個発見した。

- ・10,721個のたんぱく質を探索・同定・定量した。(累計18,099個)
- ・疾患により変動する新規たんぱく質を528個発見した。(累計882個)

イ. 分析結果及び研究協力機関から提供された臨床情報に基づき、疾患と特異たんぱく質の相関性を示すデータベースを構築する。

- ・データベースシステムの構築開始
- ・信頼性の高いデータの蓄積

- ・解析研究結果のデータベースへの入力
- ・各たんぱく質の変化と臨床情報との関係を検討

- ・臨床情報とヒト試料の解析結果をバイオインフォマティクスを用いて解析

- ・疾患と特異たんぱく質の相関性を示すデータベースの構築に向けた検討

- ・データベース化を視野に入れ見出したたんぱく質の解析技術の最適化、抗体作製等を実施

ウ. データベースの、将来における公開を目指した準備を進める。

データベースシステムの構築

- ・抗体プロテオミクス技術を用い、抗体作成等の臨床評価との橋渡し技術の開発

- ・疾患と特異たんぱく質の相関性を検討するデータベース構築を実施

エ. 本研究で得られた成果については、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団と共同名義で特許出願し、知的財産権を取得する。

特許出願 1件
※H16
特許出願 1件

特許出願 2件

特許出願 3件

特許出願 2件

ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質の解析研究

【背景】

- 1) ポストゲノム時代の創薬シーズとしての疾患関連たんぱく質の探索
- 2) 厚生労働省のライフサイエンス分野重点政策の一環
- 3) 医薬基盤研を拠点としたプロジェクトの設立

【目標】

難病疾患関連たんぱく質の同定・定量を行い、データベースを蓄積して疾患との相関性を研究することにより有用な治療法の確立や新薬開発に貢献する

【方法】

最先端の高性能質量分析機器及びナノHPLCなどのプロテオミクス技術を駆使して実施する

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

成果①

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

世界のトップレベル!

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

中期計画を大幅に上回り達成!

III 細胞膜タンパク質のプロテオミクス解析技術の確立

世界のトップレベル!

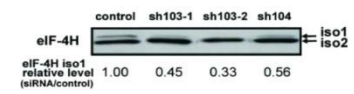
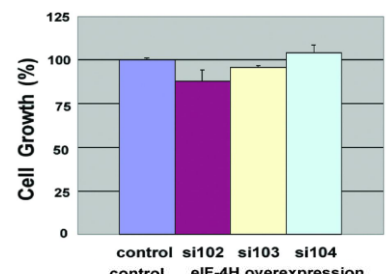
独自の方法により、約2,000個の膜タンパク質の同定に成功

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)

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)

成果②



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。

疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発

たんぱく質機能解析・制御のための基盤技術、有用な疾患関連たんぱく質の選別・同定のための基盤技術、たんぱく質の体内・細胞内挙動制御のための基盤技術を開発する

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. 種々の疾患関連細胞を用い、これら細胞由来した数多くの疾患関連たんぱく質を2週間以内に作製できるライブラリー構築法を開発し、たんぱく質間相互作用解析などに応用する

ファージ表面提示法による、たんぱく質ライブラリー作製技術の確立

TNF構造変異体ライブラリーの構築

TNFR1指向性アンタゴニストTNF変異体を創製し、疾患治療薬としての有効性を確認

R1およびR2選択的アンタゴニストTNF変異体を創製、TNF変異体のワクチンアジュバントへの応用

作製したアンタゴニスト変異体(TNF-T2)による多発性硬化症モデルマウスの病態発症抑制効果を明らかにし

イ. 疾患関連たんぱく質に対する抗体を2週間以内に作製できる抗体ライブラリーの作製法を開発し、同ライブラリーの利用、疾患関連たんぱく質の細胞内局在性の変動解析及びたんぱく質間相互作用解析等を行って、医薬品・医療機器の標的・候補物質(以後「医薬品・医療機器シーズ」という。)となり得るたんぱく質を同定する。

20億種類のレパートリーを有するナイーブファージ抗体ライブラリーを構築

0.5ngという微量抗原を用いてファージ抗体ライブラリーからの抗体選別を可能とする手法を確立

疾患バイオマーカー・創薬ターゲットの迅速な絞り込みを可能とする抗体プロテオミクス技術を確立

抗体プロテオミクス技術により、乳がんおよび肺がん関連バイオマーカーを同定

見出したがん関連たんぱく質の機能解析と治療標的としての有効性を見出した

ウ. 生物学的、化学的、物理的手法を駆使して、たんぱく質の体内挙動や細胞内挙動を制御できるキャリア(薬物担体)を創出し、種々疾患モデル動物を用いてその有用性や安全性を評価する。

ファージライブラリーを駆使することで、たんぱく質を効率よく細胞内に到達しうるペプチドキャリアを創製

細胞内移行性ペプチドの細胞内移行メカニズムを解明

細胞内の特定オルガネラへたんぱく質を送達可能とするDDSを開発

シリカナノ粒子がDDSキャリアとして有用な動態特性を有すことを見出した

抗体やナノ粒子が、一般に薬物送達が困難な組織にまで送達可能な新規DDSキャリアになる可能性を示した

疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術開発

たんぱく質機能解析・制御のための基盤技術、有用な疾患関連たんぱく質の選別・同定のための基盤技術、たんぱく質の体内・細胞内挙動制御のための基盤技術を開発する

【背景】

探索した疾患関連たんぱく質の有効活用のためには、

- 1) 有望な医薬品・医療機器のシーズとなるたんぱく質を迅速に絞り込む技術が必要不可欠
- 2) たんぱく質の医薬品としての有効性と安全性を高める技術の開発が不可欠

【目標】

- 1) たんぱく質機能解析の基盤技術確立のため独創的な技術（ファージ表面提示法）とプロテオミクスによる創薬基盤技術を開発する
- 2) 有用な疾患関連たんぱく質を同定するとともにたんぱく質の体内挙動や細胞内挙動の制御技術を開発する

【方法】

ファージ表面提示法とプロテオミクスを融合させた独自開発の抗体プロテオミクス技術を駆使する

【成果①】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!

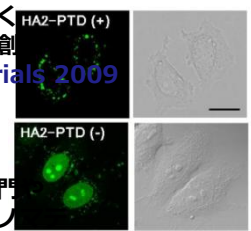
一部を

日本DDS学会ベストポスター賞!
日本薬学会奨励賞!

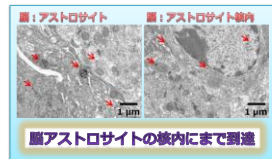
【成果②】ナノ粒子キャリアのDDS開発

日本DDS学会 永井賞!

1. ファージライブラリを駆使し、細胞内へたんぱく質やペプチド医薬を効率よく送達可能な新規ペプチドキャリアを創出
Br J Pharmacol 2008, Biomaterials 2009
2. 細胞内の特定オルガネラへ選択的に送達可能なペプチドDDSを開発
J Mol Biol 2008
3. シリカナノ粒子が静注後、脳血液関門胎盤関門を通過しうることなど、ナノキャリアルの新規DDSキャリアとしての可能性を見出した。

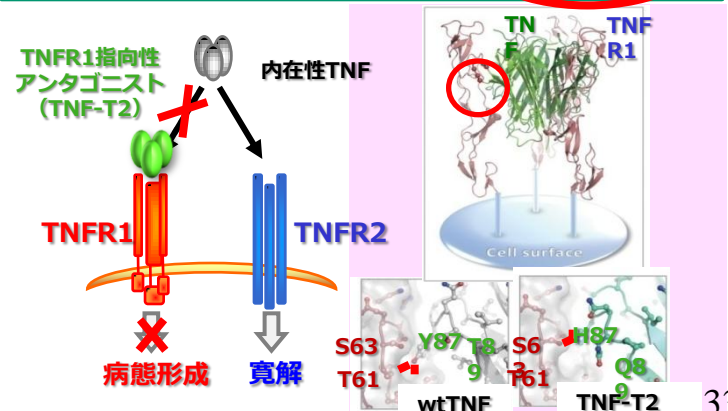


細胞内や脳内を標的とした次世代ペプチド・たんぱく質性バイオ医薬開発が可能に



【成果③】機能性人工たんぱく質の創製

ファージ表面提示法を駆使した創薬基盤技術



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。

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. コンピュータを用いたタンパク質-タンパク質やタンパク質-核酸相互作用の予測方法を開発する。

イ. タンパク質(酵素)の詳細な分子機能を予測する方法を開発する。

ウ. 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を開発する。

アルゴリズムの開発に着手

塩基特異的なDNA結合部位の予測方法を完成

タンパク質相互作用部位のペアとしての予測方法を完成

従来よりも高精度に予測する方法を確立し、新規乳癌関連制御因子に応用した

網羅的な酵素の構造と機能データセットの整備に着手

部分アミノ酸配列を用いてクラスタリングを行なう手法を開発

創薬ターゲットとなりうる多様な種類の酵素を含む α/β hydrolaseスーパーファミリーの解析に応用した

データモデルの作成に着手

主要な公共データベース10個の統合を終了

主要な公共データベース16個の統合を終了し、C型肝炎および慢性炎症性疾患に関連する実験データの解析に応用した

タンパク質相互作用部位の予測

コンピュータを用いたタンパク質-タンパク質やタンパク質-核酸相互作用の予測方法の開発

【背景】

以下をアミノ酸配列のみから予測する方法は全く開発されていなかった。

- 1) タンパク質上で塩基特異的なDNA結合部位はどこか、
- 2) タンパク質Aのある特定の部分とタンパク質Bのどの特定の部分が相互作用するのか、

【目標】

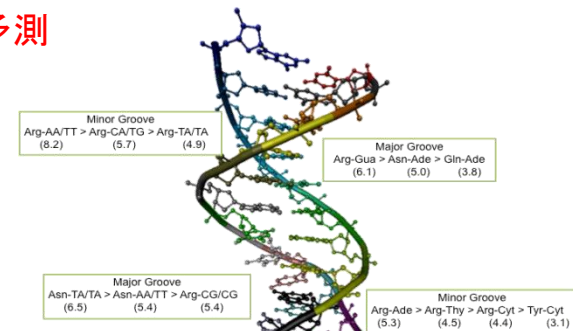
タンパク質のアミノ酸配列のみから、タンパク質同士の相互作用部位や塩基特異的なDNA結合部位を予測する方法を開発する。

【方法】

立体構造が実験的に解かれたデータに機械学習の手法を適用し、独立なデータで検証する。

成果①塩基特異的なDNA結合部位の予測

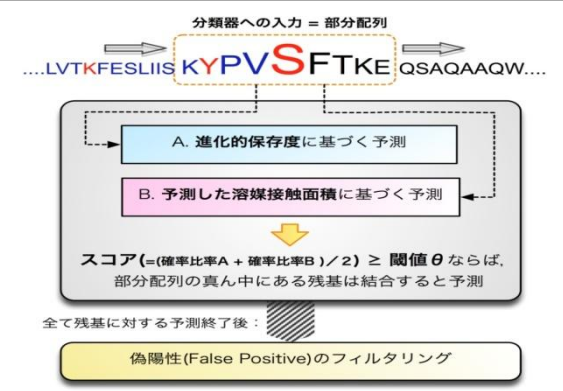
H18:アルゴリズムの開発に着手
H19:方法を完成
(*Andrabi et al. BMC Structural Biology* 2009, 9:30)
H20:ウェブサーバーを公開
(<http://tardis.nibio.go.jp/netasa/sdcpred/>)
応用として転写因子STAT3の新規結合サイトを予測。



塩基特異的な結合傾向性

成果②タンパク質相互作用部位の予測

H18:アルゴリズムの開発に着手
H19:溶媒露出度に基づく試行実験
H20:新規の方法を開発
Lymphotoxin LT-αと二つの受容体との相互作用の解析等に応用した
H21:従来法より高精度な新手法(PSIVER)の開発に成功



成果③解析手法を膜タンパク質の新規の構造モデリング法開発に応用

H19:アルゴリズムの開発に着手
H20:膜タンパク質のダイナミクスを取り入れた構造予測法を開発、ウェブサーバー公開。
H21:統合データ解析ツールTargetmine を完成し、公共データベース16個の統合完了。
⇒ 疾患関連データ、毒性データや幹細胞の発現データなどにも適用可能

新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

新興・再興急性感染症に対処するために早急に必要とする基盤的技術の開発
ワクチン(特にワクチンベクターおよびアジュバント)、抗ウイルス剤の開発及び、
その効果的な投与方法発見のための基盤的技術

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)等について、宿主細胞への侵入過程に関わる因子(宿主レセプター)及びそれに結合するウイルス因子を同定し、ワクチン開発のターゲットとする。

HHV-6 粒子のエンベロープを構成しているコレステロールが、ウイルスの宿主細胞への侵入過程に重要であることが判明

VZV gM遺伝子産物は、粒子形成あるいは細胞間伝播に関与していることが示唆

VZV ORF49遺伝子産物がウイルスの細胞向性に関与する遺伝子であることを判明

HHV-6の侵入過程に細胞側コレステロールが関与することを見いだした。

ヒトヘルペスウイルス6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、

イ HHV-6, HHV-7, VZVの成熟と細胞外への出芽に関与するウイルス側及び細胞側の遺伝子を検索する。また感染細胞内で発現されるウイルス遺伝子の動態及び個々の遺伝子の生物学的活性を検索して抗ウイルス薬開発に繋げる。

HHV-6, HHV-7の粒子形成や侵入に関与する可能性がある遺伝子としてu14, g0を同定

HHV-6のウイルス成熟および出芽過程に脂質マイクロドメイン(raft)が関与

VZV gMは、細胞間伝播に重要な遺伝子であることが判明

gMの細胞間伝播に関する詳細な機能解析の検討

VZV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あり、特に細胞間の膜融合に関与していることを見出した

ウ VZVを用いて、新たなワクチン開発のための遺伝子運搬体(ベクター)開発を行う。

VZV全ゲノム中で、ウイルス増殖に非必須である数種類の遺伝子を同定

ムンプスウイルスのHN遺伝子を挿入した組換え水痘生ワクチン(組換え多価ワクチン)を作製

動物モデルにおいて組換え多価ワクチンの接種により、VZVおよび外来遺伝子に対する抗体の産生を確認

水痘生ワクチンを利用した組換え多価ワクチンの臨床応用可能ワクチン改良への検討

ムンプスウイルスの遺伝子を挿入した水痘ワクチンは、ムンプスウイルスに対する抗体を産生し中和能を保持していることを見出した

エ 免疫応答細胞(抗原提示細胞)の機能調節機構を解明し、新たな免疫反応増強剤(アジュバント)の開発及びより効率の良いワクチン投与方法の開発を行う。

HHV-7の感染によってCD46およびCD59が感染細胞において上昇し、ウイルスの補体の攻撃からの逃避に関与の可能性を示す

樹状細胞が初期のHHV-6の感染経路として重要な役割を担っていることが明らかとなった

ポリ-γ-グルタミン酸ナノ粒子が、経皮ワクチンおよびインフルエンザ粘膜ワクチン用アジュバントとして利用できることを示した

ポリ-γ-グルタミン酸ナノ粒子は、インフルエンザワクチンとの混合経鼻投与によって交差防御を示しアジュバントとしての有用性を示した

ワクチン、抗ウイルス剤の開発のための基盤的技術(3)

複数のウイルス感染症に対処できる多価生ワクチンの開発

【背景】

1. 水痘生ワクチンは、有効なワクチン効果と安全性が認められている
2. 水痘生ワクチン株を用いて新たなワクチン開発のためのベクターとしての利用が可能か？

【目標】

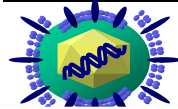
1. 水痘帯状疱疹ウイルス(生ワクチン株)による新たなワクチン開発のための遺伝子運搬体(ベクター)開発
2. そのベクターを用いた遺伝子組み換え多価生ワクチンの作成の是非の検討

【方法】

1. 水痘ウイルス全ゲノム中で、ウイルス増殖、複製に非必須である遺伝子を検索
2. 水痘ウイルスへの外来遺伝子の挿入

成果① 新世代多価生ワクチンの開発

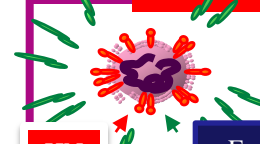
現行の水ぼうそう(水痘)生ワクチン(岡株)



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

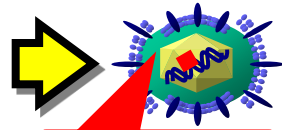
おたふくかぜ(ムンプス) 生ワクチン



ムンプスウイルス

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

Somboonthum, Vaccine 2007



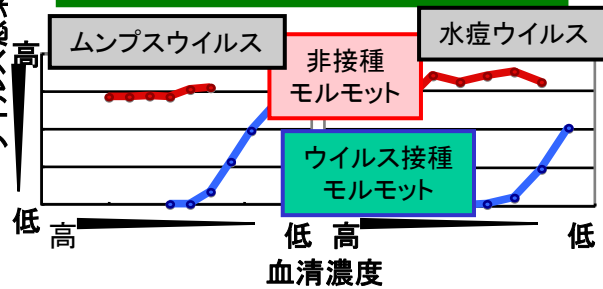
感染細胞におけるHN発現確認



モルモットへ接種

ウイルス感染

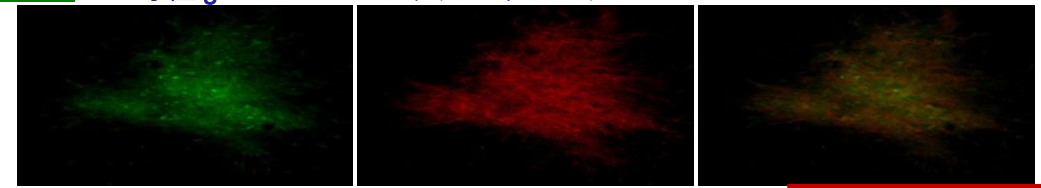
モルモット接種試験における免疫応答



☆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！！

特許出願中

成果② HHV-6MIEプロモーターを利用したHNタンパク質発現



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

多価ワクチンの効率的生産・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)

サイトカインシグナル伝達制御による癌、感染症に対する特異的治療法の開発および
プロテオームを用いた疾患関連蛋白の探索。

中期計画

ア、サイトカインシグナル伝達阻害分子(SOCS-1, SOCS-3)を用いた新たな免疫反応増強剤(アジュバント)の開発及びより効率の良いワクチン投与方法の開発。

イ、サイトカインシグナル伝達阻害分子(SOCS-1, SOCS-3)を用いた新規抗がん剤の開発

ウ、プロテオームを用いた疾患関連蛋白の同定

エ、関節リウマチに対する既存の抗サイトカイン抗体医薬品を用いた多発性硬化症などの神経難病に対する横断的治療法の開発および新たな抗体医薬の標的抗原の同定

H18

H19

H20

H21

SOCS-1, SOCS-3が細胞性免疫、自然免疫を制御することなどを明らかにし、SOCS-1, SOCS-3の機能を制御することでアジュバントとして機能する可能性を明らかにした。

MEND粒子にSOCS-1 siRNAを封入し、ex vivoで樹状細胞に導入しマウスに戻すことにより、SOCS-1 siRNAがvivoで実際にアジュバントとして機能することを明らかにした。

SOCSがFAK, JunBやNF-kB, MetなどのJAK/STATシグナル伝達経路以外のシグナル伝達経路に作用し癌細胞増殖を抑制することを明らかにした。

SOCS-3が悪性胸膜中皮腫の増殖を抑制することを明らかにした。また、乳癌特異的ホーミングペプチドを表出させたバイオナノ粒子を用いて癌細胞特異的DDSを開発した。

SLEに伴う腎炎、悪性胸膜中皮腫、非小細胞がんに対する診断マーカーを同定した

抗がん剤の獲得耐性と糖鎖異常の関係を明らかにした。また、卵巣癌において抗がんの自然剤耐性を担う分子としてAnnex IVの関与、機序を解明した。

TNF-a阻害抗体とIL-6R阻害抗体の関節リウマチ、クローン病や多発性硬化症における効果および作用機序の違いを明らかにした

IL-6のエフェクターT細胞の分化作用とダイオキシンの核内受容体Ahrの関連を明らかにした。活性化ヘルパーT細胞特異的に発現する膜蛋白を同定した。

サイトカインシグナル伝達阻害分子(SOCS-1, SOCS-3)を用いた新規抗がん剤の開発

【背景】

STAT3やSTAT5などのJAK/STATシグナル伝達経路の活性化が癌の増殖を促進することが明かされたが、JAK/STAT阻害分子を用いた抗がん剤は存在しない。SOCSは強力なJAK/STATシグナル阻害分子であり、SOCSは新たな抗がん剤の標的分子となりうると考えられる

【目標】

- 1) SOCSの癌細胞増殖に対するin vitroにおける機能解明、及び癌移植モデルマウスを用いたSOCSのin vivoにおける機能解析
- 2) SOCSの癌細胞特異的デリバリーシステムの開発
- 3) 難病などの希少疾患に焦点を当て、実用化を視野に入れた研究を推進

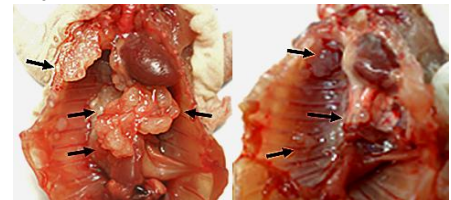
【方法】

- 1) もっとも有効な遺伝子デリバリーシステムであるアデノウイルスを用いて、in vitro, in vivoにおけるSOCSの癌細胞における機能を解析する。
また、癌細胞特異的ホーミングペプチドや特異的抗原に対する抗体を表出させ、癌細胞に志向性を持たせたナノデバイスを開発し、SOCSの癌細胞特異的DDSを開発する。
- 2) プロテオミクス手法による難病等の予後を予測し得るバイオマーカー候補タンパク質の同定

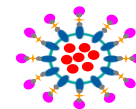
成果①

- 1) SOCSがJunBやNF-kB, MetなどのJAK/STATシグナル伝達経路以外のシグナル伝達経路に作用し癌細胞増殖を抑制することを明らかにした。
- 2) SOCS-3がin vitro, in vivoにおいて悪性胸膜中皮腫の増殖を抑制することを明らかにした。

【特許出願】
「SOCS活性化剤を有効成分とする抗癌剤」
(特願2008-301919号、H20/11/27)



Cont Tumor SOCS3 4 hr

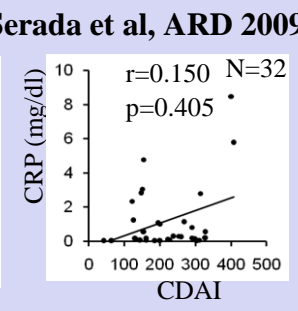
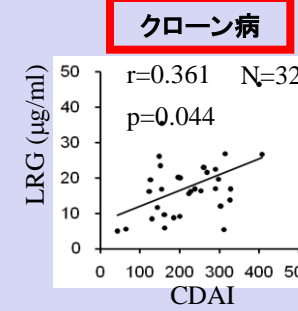
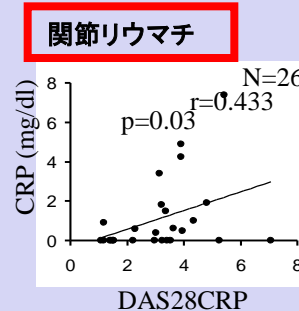
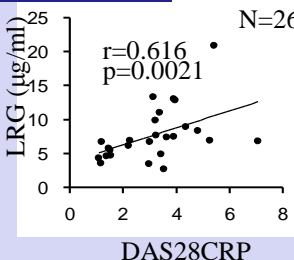


Rhodamine B内封LyP-1提示型BNC

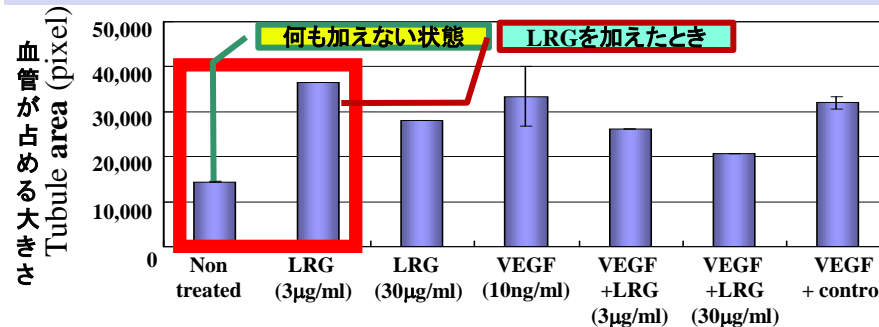
- 3) 乳癌特異的ホーミングペプチドLyp-1を表出させたバイオナノ粒子を用いて乳癌特異的DDSを開発した。

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②



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



【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)

機能性に優れた新規遺伝子導入技術の開発とその応用

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. アデノウイルス(Ad)ベクターの長所である高効率性と高力価を保ちつつ、抗原性などの問題点を克服した上で、標的細胞指向性の制御、発現調節、発現抑制能などの新たな機能を付与することで、画期的な遺伝子導入・発現制御技術を開発する。

組織特異性を有するAdベクターの開発を目指して、特定の組織・細胞に移行する活性を持たないAdベクターの改良

・Adの種々のカプシドタンパク質を改変したベクターの開発
・簡便な遺伝子抑制型(siRNA発現)Adベクター作製法の開発

マイクロRNAによる遺伝子発現制御能を有したAdベクターの開発

カプシド改変35型Adベクターの開発

Short-hairpin RNA発現力セットを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

イ. ワクチンや遺伝子治療への応用を目指して、新規ベクターの有効性、安全性を齧歯類や霊長類を用いて評価し、応用研究を進める。

新規Adベクターのトランスジェニックマウスでの機能評価

新規Adベクターの霊長類での機能評価(静脈内投与)

新規Adベクターの霊長類での機能評価(局所投与)

遺伝子治療臨床研究(増殖性Adの出現を抑えた)Adベクターの開発

遺伝子治療臨床研究に使用するAdベクターを効率良く作製することに成功した

ウ. これらの遺伝子導入・発現制御技術を利用して、医薬品候補化合物探索のための特異的細胞、動物評価系(組織特異的トランスジェニックマウス、組織特異的ノックダウンマウス)の開発を目指した研究を行う。

Adベクターを用いたマウスES細胞、ヒト造血幹細胞、ヒト間葉系幹細胞への高効率遺伝子導入法の確立

Adベクターを用いたマウスES細胞の分化制御法の開発

35型Adベクターを用いて遺伝子導入した造血幹細胞の移植効率上昇に向けた技術開発

・Adベクターを用いたマウスiPS細胞への遺伝子導入法およびの分化制御法の開発
・Adベクターを用いたヒトES・iPS細胞への遺伝子導入法の開発

Adベクターを用いたヒトES・iPS細胞の分化制御法を開発し、従来最も難しいとされていた幹細胞から肝細胞への分化に成功した

高効率遺伝子導入法を利用したiPS細胞等の分化誘導法の開発

【背景】

ES細胞やiPS細胞等種々の幹細胞の分化を自由に制御可能な技術の開発は、再生医療への応用や薬物毒性評価系の構築にとって非常に重要である。しかしながら、現在、幹細胞の分化誘導効率は低い。そこで、高効率遺伝子導入法を利用すれば幹細胞の分化効率を向上できる可能性がある。

【目標】

高効率遺伝子導入法を用いて、iPS細胞等各種幹細胞から効率良く分化した機能細胞の作製を目指す。

【方法】

改良型Adベクターを用いてiPS細胞等幹細胞への高効率遺伝子導入法を開発し、その技術を利用して幹細胞から脂肪細胞や骨芽細胞等の機能細胞を作製する。

【成果要約】

1) Adベクターを用いたマウスES細胞やヒト間葉系幹細胞への高効率遺伝子導入法を開発

Mol. Pharm. 2006

2) 上記技術を用いて、マウスES細胞に導入することにより効率良く脂肪細胞に分化誘導する技術を開発

J. Gene Med. 2008

3) 改良型Adベクターをたマウス間葉系幹細胞から骨芽細胞への高効率分化誘導法を開発

BBRC 2009

4) 上記技術を融合することにより、マウスiPS細胞への高効率遺伝子導入法を開発し、効率良く脂肪細胞や骨芽細胞に分化誘導できる技術を開発

Stem Cells 2009

5) 改良型Adベクターを用いたヒトES・iPS細胞への高効率遺伝子導入法を開発



スーパー特区研究

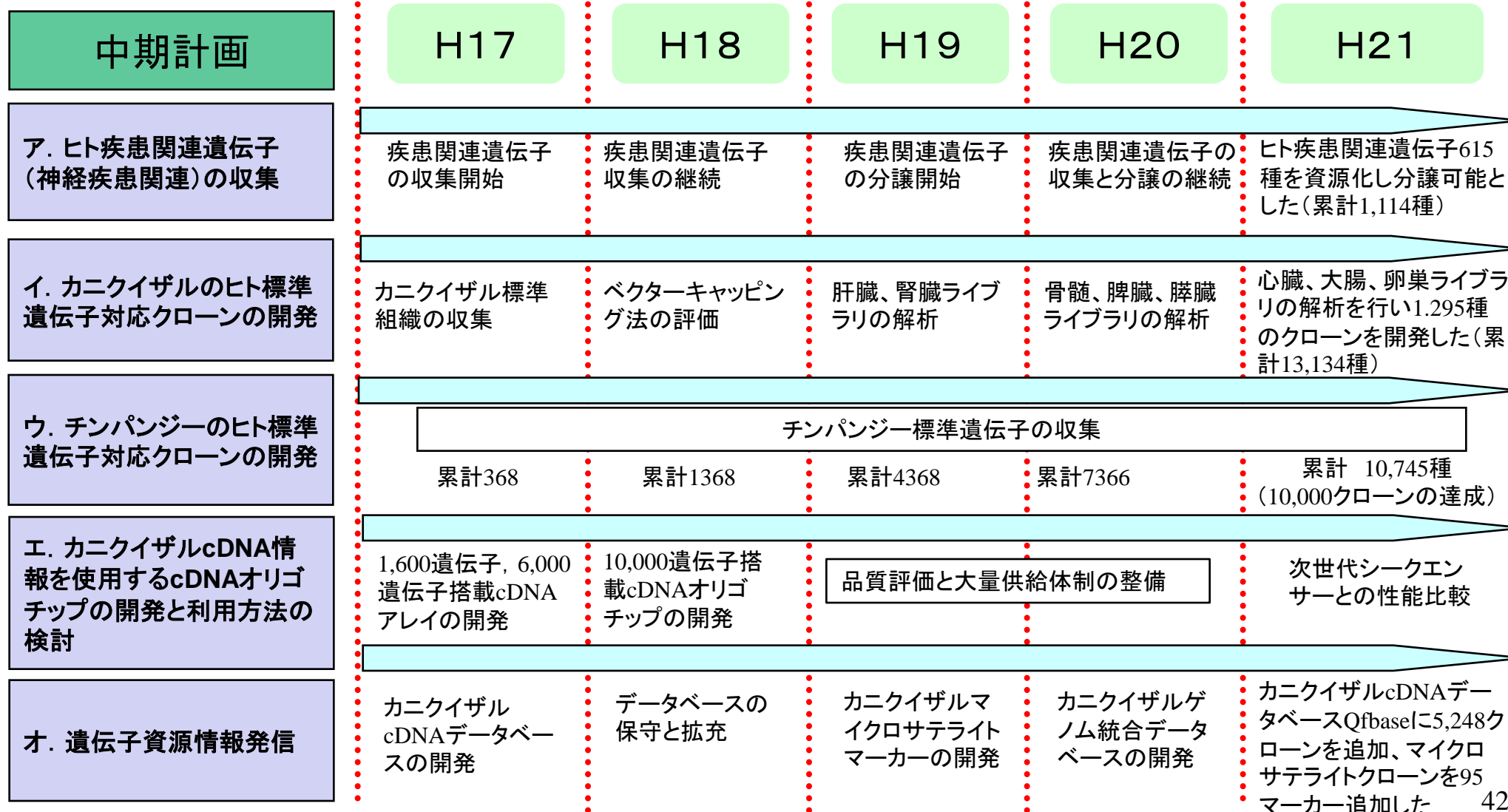
『ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築』に採択
(研究代表者; 水口裕之 遺伝子導入制御プロジェクトリーダー)

高効率細胞分化誘導法の開発に成功!

創薬・疾患研究のためのヒト・霊長類の遺伝子資源基盤整備

ヒト・霊長類の遺伝子資源の開発・収集

ヒト疾患モデルとしての霊長類遺伝子情報の解析と統合データベース化



ヒトや脊椎動物に由来する培養細胞は、ポストゲノム時代の医薬品・医療機器開発や、その基礎となる生命科学研究の実施に不可欠な研究開発資源として需要は大きい。

高度に品質管理した細胞を研究に利用することは、我が国の生命科学研究の質の向上に不可欠である。このため多種類かつ高品質な細胞を常時取揃えて研究者に提供する公的細胞バンクの継続的な整備を行う。

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア 細胞を積極的に収集、維持し、適切な品質管理、長期安定的保存を行い、安定的に供給する。

- ・毎年新規細胞40種を登録
- ・目標：年間分譲数3500アンプル
- ・新規品質管理法の開発

年間分譲数：3,164
年間収集数：52

年間分譲数：3,529
年間収集数：46

**年間分譲数
3500達成**

年間分譲数：3,634
年間収集数：57

年間分譲数：5,243
年間収集数：50

年間分譲数：5,710
年間収集数：60

マイコプラズマ汚染
簡易迅速検査法導入

ウイルススクリーニング検
査の導入

イ 広範な培養細胞関連情報をデータベース化し、研究者へ迅速に情報提供する。

細胞登録システムの構築

メールマガジンの発行
による情報提供

メディカルバイオリソー
データベースのホーム
ページを開設・整備

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、クロス
コンタミネーションへ
の対応を行った

ウ 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を行う。

ヒト由来研究資源と
研究倫理に関する
ホームページを開設

英国に関する調査研
究を継続し、その成
果をHPに発表

英国の生物資源の取
り扱いに関する報告
書を翻訳
難病研究班のアン
ケート調査実施

米国がん研究所の
生物資源保管施設
実務要領を翻訳
実験動物の所在アン
ケートを実施

ヒト由来生物資源の
アンケートを」実施、
英国がん研究所の
生物資源利用方針
雛形を翻訳

細胞を積極的に収集、維持し、適切な品質管理、 長期安定的保存を行い、安定的に供給する。

【背景】

研究者のニーズにあった細胞の供給体制ならびに研究利用に適した品質の細胞の供給体制を整備する。

【目標】

1. 年間40種類新規細胞登録、年間3500アンプルの分譲
2. 新規品質管理方法の開発による細胞資源の品質高度化

【方法】

年間40種以上の新規細胞登録を行うとともに、新たな細胞品質管理方法の開発・普及を行う。

成果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】

H18年度に年間分譲数3500達成済

成果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

品質管理の重要性を研究者に普及

成果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

細胞バンクとして世界で初めてウイルス検査を導入・整備

医薬品・医療機器の開発においては、種々の疾患モデル小動物が使用されており、その開発、系統維持、供給は、我が国の医学、医薬品等開発研究の基盤として必須である。特に最近発達したゲノム科学のもたらす情報に基づき疾患モデル動物が遅滞なく作製され、研究者の要望に応じて供給されるシステムを確立することは、ゲノム創薬の促進の上で重要である。そこで、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、及び実験動物の積極的な収集、保存、確実な系統維持、安定した供給及び関連情報の発信を行う。

中期計画

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

遺伝子改変等の方法で10系統の疾患モデル動物を開発し、解剖学的、生理学的、病理学的等特性の解析を行い、その有用性を評価する。疾患モデル動物作出の効率化のため、新規発生工学技術など関連技術を開発する。

「疾患モデル動物研究プロジェクト」

複数の製薬企業からの受託研究として、骨関節症高発マウス、高発がんマウス、ヒト組織移植用SCIDマウス等について、病態解析・遺伝子解析を行うとともに、研究開発に適した系統への改良に関する研究等を行う。

実験動物の系統維持、収集、保存、供給及び関連情報の発信（動物バンク）

実験動物（マウス、スナネズミ、マストミス、ハムスター、モルモットなど）の飼育・維持・供給体制を整備する。これら動物の胚・配偶子等の凍結保存を行うとともに、安定した保存法開発を行う。保有動物の特徴等をデータベース化し公開する。

H17

H18

H19

H20

H21

- 難病など疾患モデル動物開発開始
- 腎疾患モデルマウスの原因遺伝子解明

- 難病など5系統のモデル動物作出
- 心筋症モデルマウスの異常蛋白解明

- 生活習慣病など4系統のモデル動物作出
- ハムスター卵巣凍結に成功

- 難病など2系統のモデル動物作出（累計11系統開発）
- 腎疾患モデルマウスの病態解析、改良

- 難病など5系統のモデル動物作出（累計16系統開発）
- 難病等モデル動物の解析、開発を進めた（ライソゾーム病モデル、プリオン病モデル、心筋症モデル、アルツハイマー病モデル、血管病モデル、がん関連モデル）

- 動物バンク設立に向けホームページ立ち上げ

- 動物バンク設立、有償分譲、サポートサービス開始（当初公開系統数19、利用総数33件）

- 19年度末公開系統数47、年間利用総数60件）

- 20年度末公開系統数94、年間利用総数99件）

- 21年度末公開系統数122、年間利用総数243件）

- 動物バンク設立に向け、疾患モデルマウス等実験動物の安定した系統維持、凍結胚・精子での供給体制を整備

- 実験動物資源データベースJMSRIに参加

- バンクデータベース情報を拡充（遺伝子検索など）

- 実験動物データベースをサーバー間通信により検索可能となるようにした

1) 薬用植物等の積極的な収集、保存、確実な情報整備 及び行政的要請への正確な対応

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. 採集、収集、種子交換等により、医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターで保存する薬用植物及び他の有用植物を整備する。特に種子については、2,000点以上を新たに保存する

499点の種子を収集保存

401点の種子を収集保存(累計900点)

405点の種子を収集保存(累計1305点)

610点の種子を収集保存(累計1915点)

630点の種子を収集保存(累計2545点)

イ. 薬用植物資源研究センター保有の重要な薬用植物等100種につき、その特性、成分、生物活性等の情報をデータベース化し公開する

薬用植物100種の種類とデータベースの項目を決定

薬用植物72品目についてデータ作成

薬用植物100品目について文献情報収集・データ作成

薬用植物100品目について生育特性、生薬データの作成を継続し、入力完了

薬用植物119品目について画像データ収集を行い、データベースの公開を開始

ウ. 研究者等に対して種子、種苗の提供を行うとともに、薬用植物等の同定等に関する研究者並びに行政からの問い合わせに対応する

種子交換目録2005を63ヶ国420機関に配布。2808点の種子を送付。国内基準種「一貫種」と新規導入系統12種のケシの形態及びアルカロイドの調査

種子交換目録2006を63ヶ国419機関に配布。3163点の種子を送付。ケシ「一貫種」-オニゲシ種間雑種の育成及びアルカロイドパターン調査

種子交換目録2007を62ヶ国420機関に配布。2430点の種子を送付。ケシ「一貫種」-オニゲシ種間雑種のモルヒネ生産確認、不定胚による増殖法確立

種子交換目録2008を60ヶ国395機関に配布。1799点の種子を送付。アツミゲシとヒナゲシのPCR法による簡便な鑑別法及び種子形態による判別法開発

種子交換目録2009を62ヶ国395機関に配布。1455点の種子を送付。ケシとアツミゲシのPCR鑑別法を開発

エ. 薬用植物の栽培に関する指針を作成する

カキドウシ、トウガン、クソニンジン、マオウ、シシウドについての栽培試験

シシウド、ハマボウフウ、エゾウコギについての栽培試験及びカキドウシ、トウガンの指針原案の作成

シシウド、ハマボウフウ、エゾウコギ、サラシナショウマ、タクシャについての栽培試験

シシウド、ハマボウフウ、エゾウコギ、カラスビシャク、ニッケイについての栽培試験及びクソニンジン、クソニンジンについての栽培試験

クソニンジン、トウガン、カキオドシの栽培指針の最終原稿の作成及びエンゴサクとイカリソウの栽培指針原稿の校閲を行い「薬用植物栽培と品質評価 part12」の原稿を作成

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

中期計画

H17

H18

H19

H20

H21

ア. 薬用植物等の種子及び培養物等の長期保存条件を検討する

種子の発芽試験及び保存条件検討用種子の調製。日本産及び中国産オウレン属植物の不定胚培養からの植物体再生と形質調査

種子110点の発芽試験。トウキ種子の洗浄処理及び保存を開始。日本産及び中国産オウレン属植物の不定胚培養からの再生植物体のアルカロイドパターン調査

145点の発芽試験。トウキ洗浄処理種子の保存1年目発芽率調査。日本産及び中国産オウレン属植物カルス、オニゲシカルスで超低温保存が可能なことを確認

トウキ洗浄処理種子の保存2年目発芽率調査温度の設定。ガラス化法による超低温保存で日本産及び中国産オウレン属、ケシーオニゲシ種間雑種等で保存可能を確認

トウキ洗浄処理種子の保存3年目発芽率調査温度の設定。ガラス化法による超低温保存で日本産及び中国産オウレン属、オニゲシ種、ケシーオニゲシ種間雑種等で保存可能を確認

イ. 薬用植物等の種々の増殖法に関する研究を行うとともに、野生あるいは国外産薬用植物の国内栽培化の研究に取り組む

栄養繁殖による増殖法の検討用植物体の育成。ナイモウオウギ栽培における播種機と収穫機の利用に関する検討。カンゾウの栽培年数と収穫時期を調査

ゴシュユ類等の接ぎ木の実施。ナイモウオウギ、モッコウにおける収穫機パイプロードディガーの利用検討。カンゾウの栽培土壌が品質に与える影響を調査

ゴシュユ類の挿し木、モンパノキ他の取り木の実施。選別機を用いたトウキ苗の選別、野菜移植機による定植の検討。既存農業危機を利用したナイモウオウギ栽培法の確立

マチン他の挿し木、ミロバラノキ他の取り木及びモモの接ぎ木を時期を変えて実施。播種機によるポウフウ播種法の確立。トリカブトの施肥法及びハンゲ調製法の検討

カンゾウ根の凍結処理によりグリチルリチン酸含有率の有意な増加が示された。トリカブト及びセンキュウの収穫、ウイキョウの脱粒作業、カンゾウ、ダイオウ、センキュウ、オウギ等の洗浄作業の機械化が可能であることが判明した。

ウ. 有用性の高い新品種2種の育成を目標に、薬用植物の育種に取り組む

日本と韓国でハトムギ新品種「北のはと」の品種登録。シャクヤク比較試験の開始

シャクヤク新品種候補系統について基準品種との比較試験を開始。トウキ、ダイオウなどの育種への取り組み

ハトムギ新品種「北のはと」の商業生産の開始。シャクヤク品種候補8系統の選抜

ハトムギ新品種の実証栽培試験。シャクヤク新品種候補候補から開花個体率の低いNo. 518を登録品種に決定

シャクヤクのNo.518系統を新品種として申請。グリチルリチン酸高含有量のカンゾウ9系統につき特許出願。大粒のハトムギ新品種を種苗登録申請。

エ. 薬用植物等のゲノム情報に関する研究を推進し、有効成分の生合成に関与する遺伝子の解明並びにその育種への応用に関する研究を開始する

ベルベリン輸送体遺伝子を導入したセリバオウレン植物体作成、本植物体での当該遺伝子の発現並びにベルベリン含量の低下確認

ベルベリン生合成鍵酵素4'OMT遺伝子導入したセリバオウレン植物体を作成した。生薬オウレンの基原植物の4'OMT遺伝子多型を解析し、イントロンの塩基配列から国内系統と、中国系統の基原植物を区別できることを示した

セリバオウレンから、新規O-メチル転移酵素遺伝子をクローニング、4'OMT遺伝子導入セリバオウレン植物体の全ての部位で当該遺伝子の発現量増加とアルカロイド含量増加を確認

ケシ種子への直接遺伝子導入法最適化により10.8%の効率で遺伝子導入に成功、ハトムギ種子への遺伝子導入実験を開始し、抗生物質ジェネティン耐性組換え植物の育成に成功

ハトムギを対象に遺伝子導入を行い、抗生物質耐性のハトムギの作出に成功した。また抗生物質耐性ハトムギの自殖後代植物が抗生物質耐性遺伝子を保有することを確認

オ. 薬用植物等のエキス200検体について生物活性試験を行い、活性の強い植物について、その活性成分を解明する

69種類の植物エキスの生物活性調査

69種類の植物エキスの生物活性調査 (累計138種類)

94種類の植物エキスの生物活性調査 (累計232種類)

40種類の植物エキスの生物活性調査 (累計272種類)

71種類の植物エキスの生物活性調査 (累計343種類)

ハトムギ新品種「北のはと」の育成・商業生産化とシャクヤク新品種の育成

【背景】

高品質な生薬生産を行うために、成分含量や生薬として優れた形質を持つ栽培品種の育成が望まれている

【目標】

ハトムギ「北のはと」の普及・振興を図り、シャクヤク新品種の育成と品種登録を行う。ダイオウ、カンゾウ等の優良品種育成を目指す

【方法】

成分含量、収量性及び利用部位の性状が優れた形質を持つ個体を実生繁殖集団から選抜・育成する

●新品種 ハトムギ「北のはと」

平成19年度に日本、韓国で品種登録。北海道でも結実可能な極早生品種の育成。平成20年から品種の利用権を所得した企業による商業生産が北海道名寄市近郊で開始された。現在、健康食品等の原料に利用されている



農家圃場における商業生産

●新品種 シャクヤク「べにしずか」

2009年に申請予定。従来品種と比較し、成分含量は同等で根の断面が白い。開花個体率が低いため、花期の摘花作業を省力できる

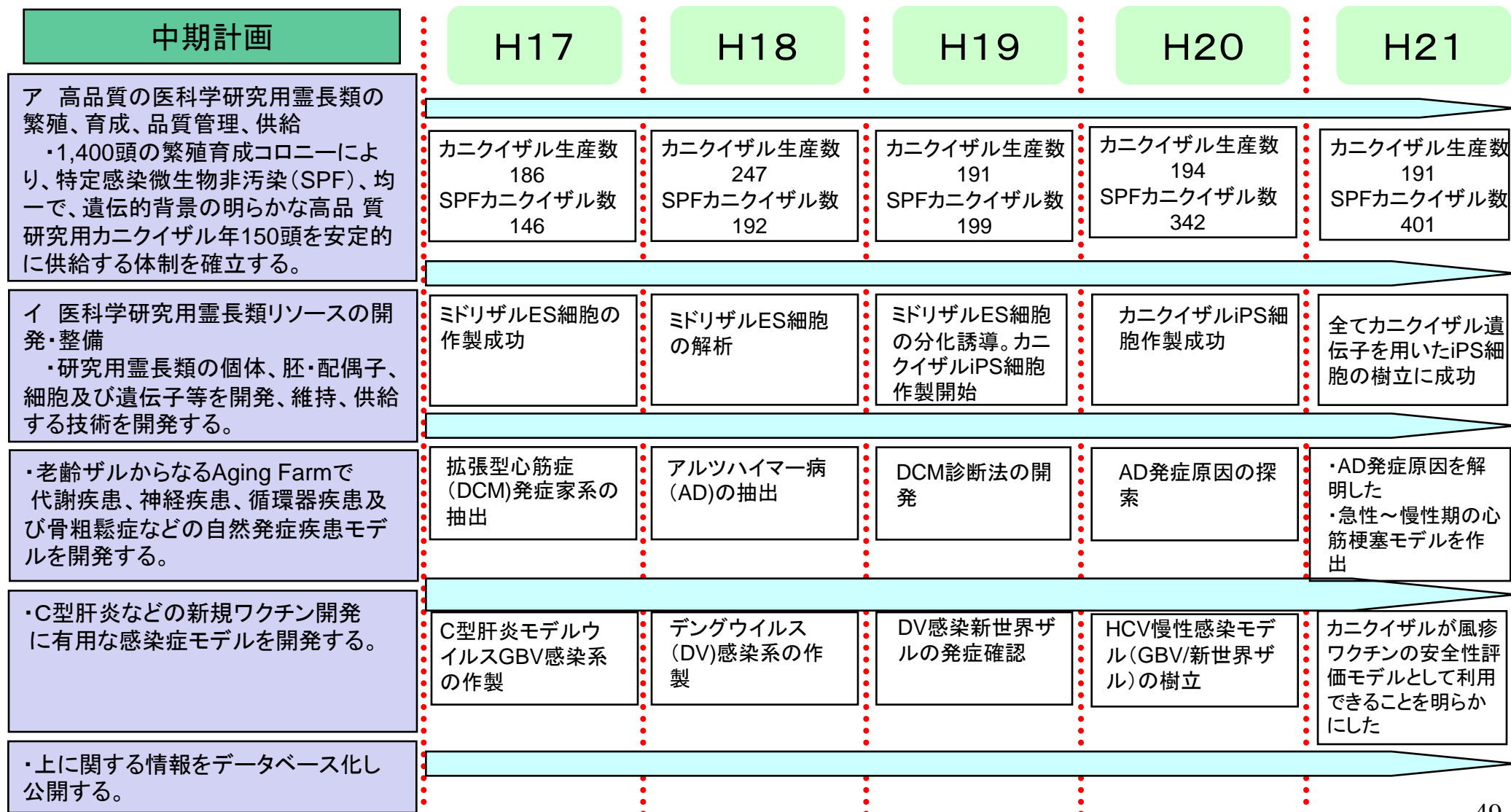


▲シャクヤク新品種



▲開花期の様子

医薬品・医療機器開発の最終段階で利用される実験動物である高品質実験用霊長類の作製、およびそれらを用いた医薬品候補化合物の安全性と有効性の評価、種々のトランスレーショナル・リサーチ、そして新興・再興感染症の制圧を目的とした診断法、治療法及びワクチンの開発に繋がる研究を行う。



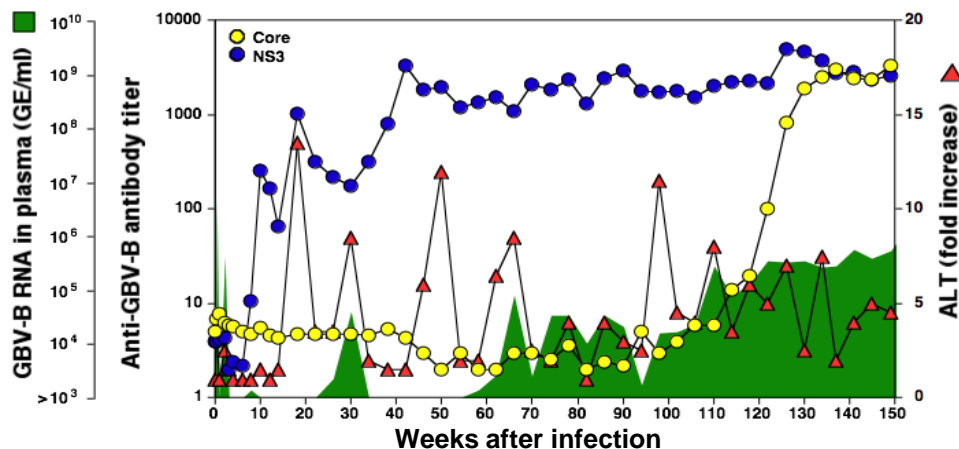
C型肝炎などの新規ワクチン開発に有用な感染症モデルの開発

概要： 霊長類を用いた感染症モデルとして慢性C型肝炎ウイルス感染症およびデングウイルス感染症モデルを世界で初めて作製した。

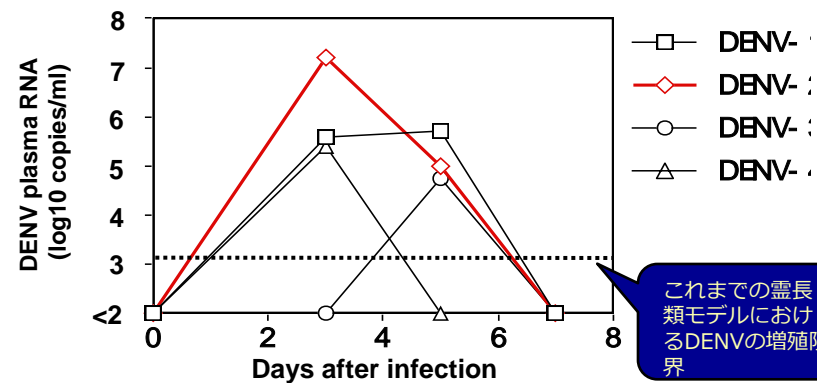
1. マーモセット/GBV-B感染モデルにより3年以上のウイルス血症を伴う長期慢性C型肝炎を呈することを世界で初めて見出した。

2. マーモセット・タマリンへのデングウイルス接種によりこれまでの霊長類モデルと比較し遥かに高いウイルス増殖を呈することを世界で初めて明らかにした。

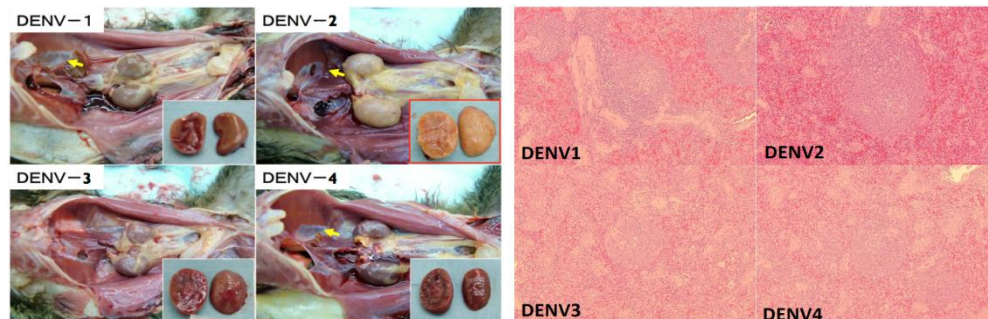
慢性C型様肝炎発症サロゲート霊長類モデル



デングウイルス霊長類感染発症モデル



	p13				NS4A			
	C	E1	E2	NS2	NS3	NS4B	NS5A	NS5B
1 year p.i.		G250V		T735A N703D	T1325I		R1945K F2135S F2196L I2248V G2268E	R2342K C2587S
2 year p.i.		G250A F281L	I395V S568T	T735A S882L R901K N703D S731L	G1300R/G T1325I		R1945K S2087N F2135S F2196L I2248V G2268E	L2332M R2342K E2346G C2587S I2833V



循環器疾患研究

【背景】

今なお患者数の増大する循環器疾患に対する新規診断・治療法開発のためヒト病態を反映した新規大型動物モデルが求められている。

【目標】

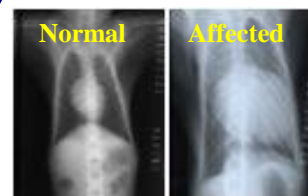
新たな霊長類循環器疾患モデルの開発および効率的な抽出方法を樹立する。

【方法】

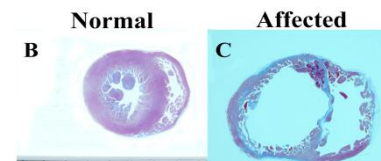
霊長類に特化した診断法などを樹立し、Aging Farmを含めたカニクイザル繁殖コロニーより疾患の抽出を図る。

成果①: 新規霊長類循環器疾患モデルの開発

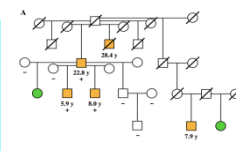
拡張型心筋症モデル



レントゲン診断



病理診断

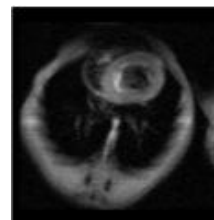


家系図

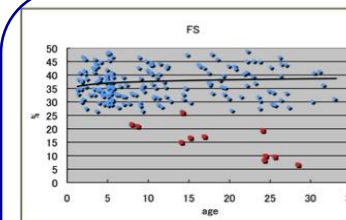
上記の拡張型心筋症の他に、心室中隔欠損症、右室二腔症、弁膜症、高血圧などの循環器疾患を診断・抽出

Koie H et al., Contemp Top Lab Anim Sci. 2005; 44: 26-8.

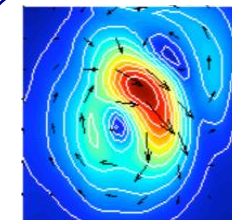
成果②: 霊長類に特化した新規診断方法の樹立



霊長類に特化したMRI撮像等の画像診断



心エコーなどから得られた評価基準



新規電気生理学的診断方法の開発

Seki Y et al., Phys Med Biol. 2008; 53: 1609-18.

基礎研究推進事業

- ◆ **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。

年度	17	18	19	20	21
金額(億円)	80.0	81.1	80.6	80.8	80.9
課題数	38	75	83	94	95

実用化研究支援事業

- ◆ **実用化研究支援事業**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、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提供する事業です。

年度	17	18	19	20	21
金額(億円)	9.7	13.8	11.8	11.8	8
課題数	8社(8課題)	12社(12課題)	10社(10課題)	10社(11課題)	7社(7課題)

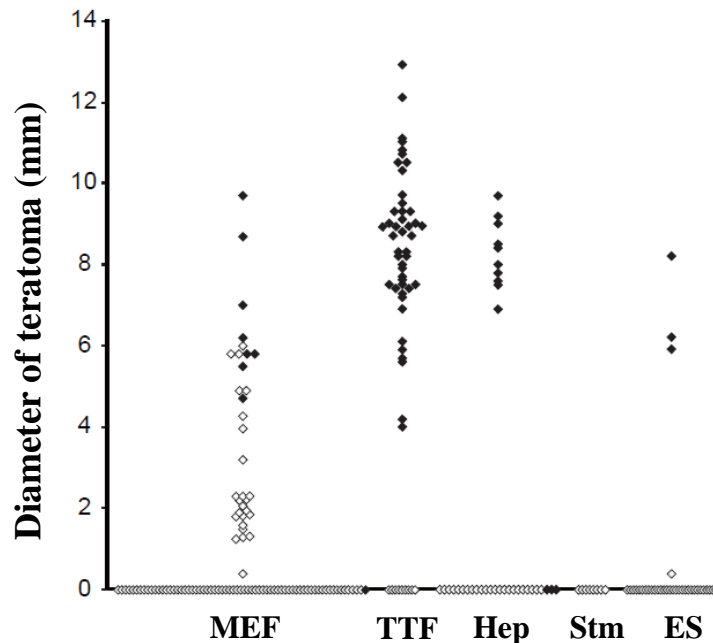
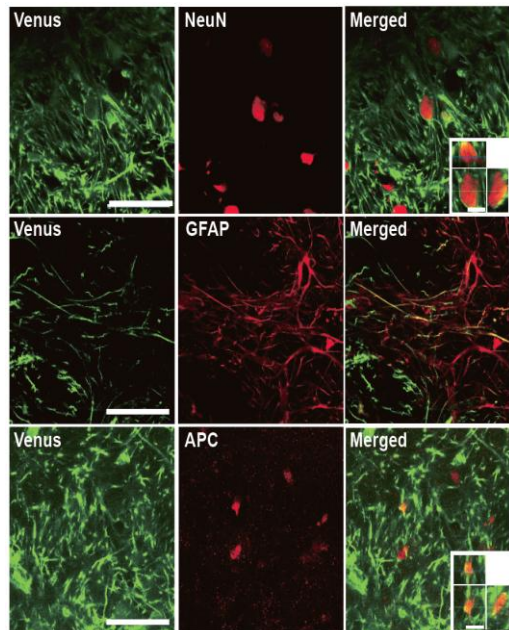
希少疾病用医薬品等開発振興事業

- ◆ **希少疾病用医薬品等開発振興事業**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するものです。

年度	17	18	19	20	21
金額(億円)	4.6	8.8	6.7	6.8	6.4
課題数	12社(14品目)	13社(16品目)	11社(15品目)	10社(12品目)	11社(13品目)

「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」

【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

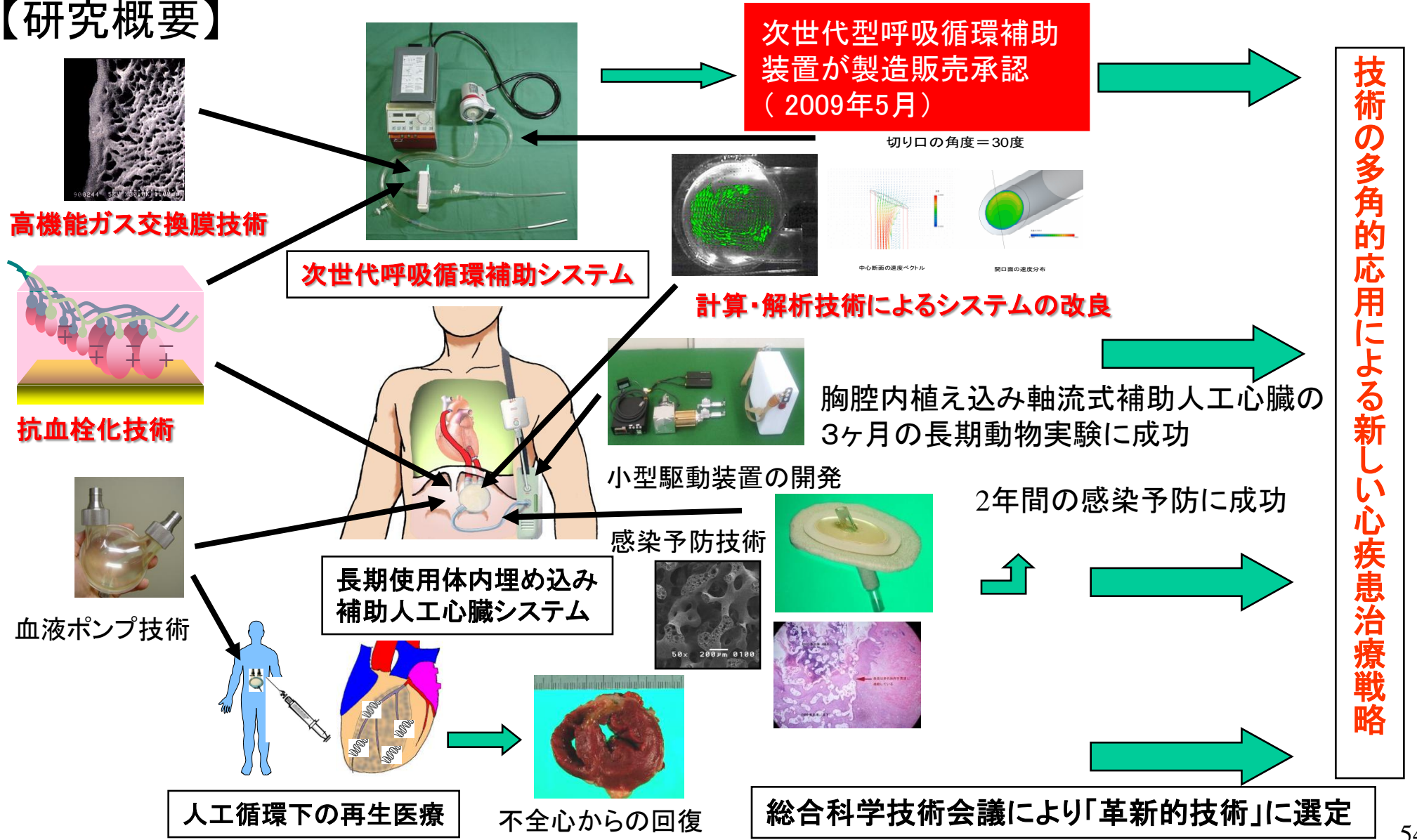
右) 移植したマウスでの奇形腫の発生はiPS細胞の由来により異なる

- ・ 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

基礎研究推進事業

《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】



TOPICS

希少疾病用医薬品等開発振興事業

助成金交付により 29品目について製品化

平成17～21年度に難治疾患治療薬、インフルエンザワクチン(H5N1)など **29品目が製造販売承認**された。

	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
製造販売承認品目数	6	9	5	8	1

製造販売承認されたオーファンドラッグ等の主な例

オーファンドラッグ等	効能効果	企業名
沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	インフルエンザ(H5N1)の予防	(社)北里研究所
ノーベルバール静注用250mg	新生児けいれんの治療	ノーベルファーマ(株)
アダカラム	クローン病の治療	(株)JIMRO

P●【評価項目14】「(2)知的財産の創出及び製品化の促進」

TOPICS

研究成果による収益が見込まれる案件を確保

実用化研究支援事業

収益が得られた案件を**1件確保し**、中期目標期間中に収益が見込まれる案件を確保するという**目標を達成**した。

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況

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