

平成18年度 実績報告書 説明用資料

資料2

目次

(18年度業務実績報告)

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）・・・2
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）・・・25
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）・・・・・・・77
4. 財務内容の改善、その他業務運営・・・・・・・106

独立行政法人 医薬基盤研究所

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）

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

2

1. 機動的かつ効率的な業務運営

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5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

②目標管理と評価による進行管理の充実

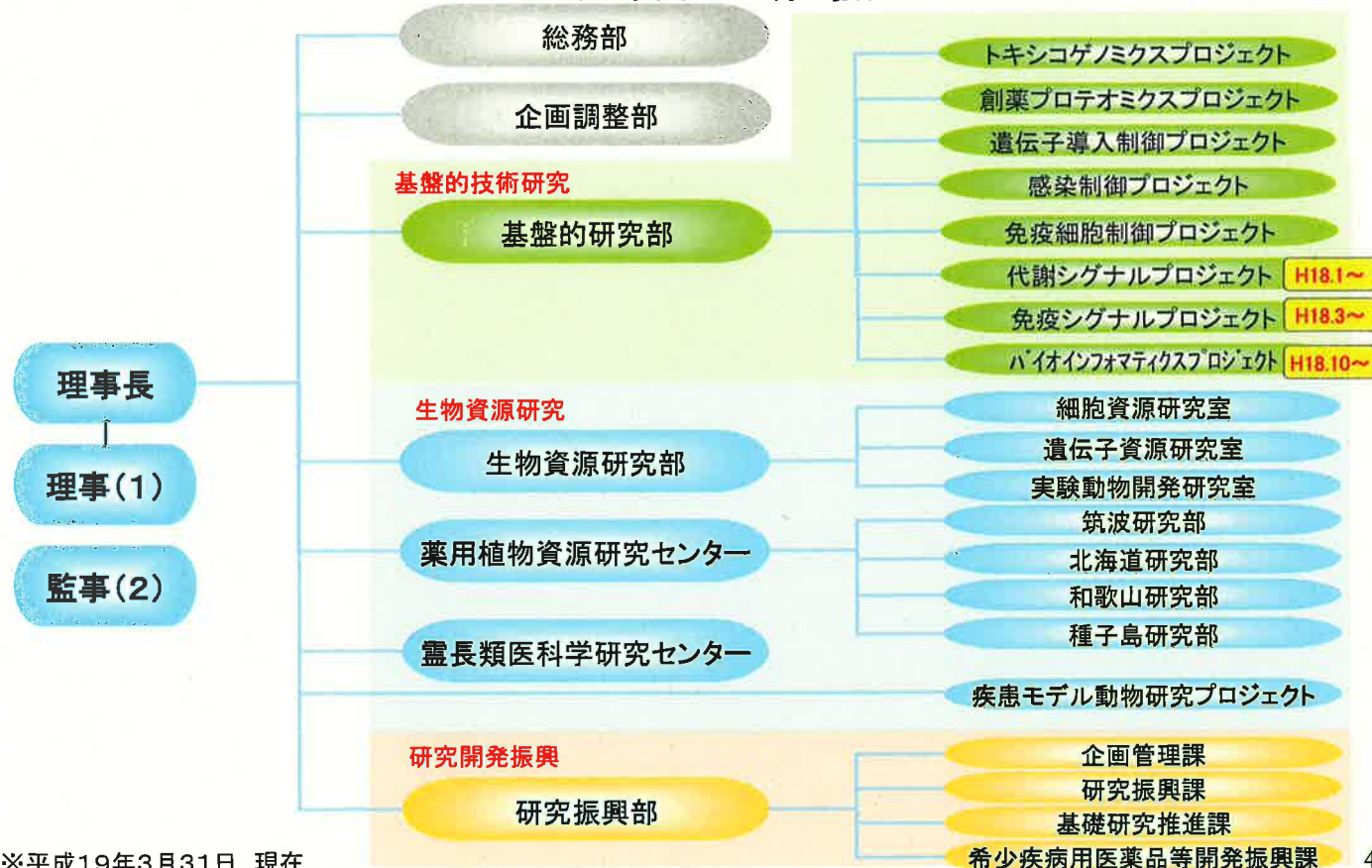
- ・目標管理制度の導入
- ・外部及び内部委員会による研究業績の評価

③業務・システムの最適化、データベース化の推進

- ・各種システムによる情報共有の促進

3

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



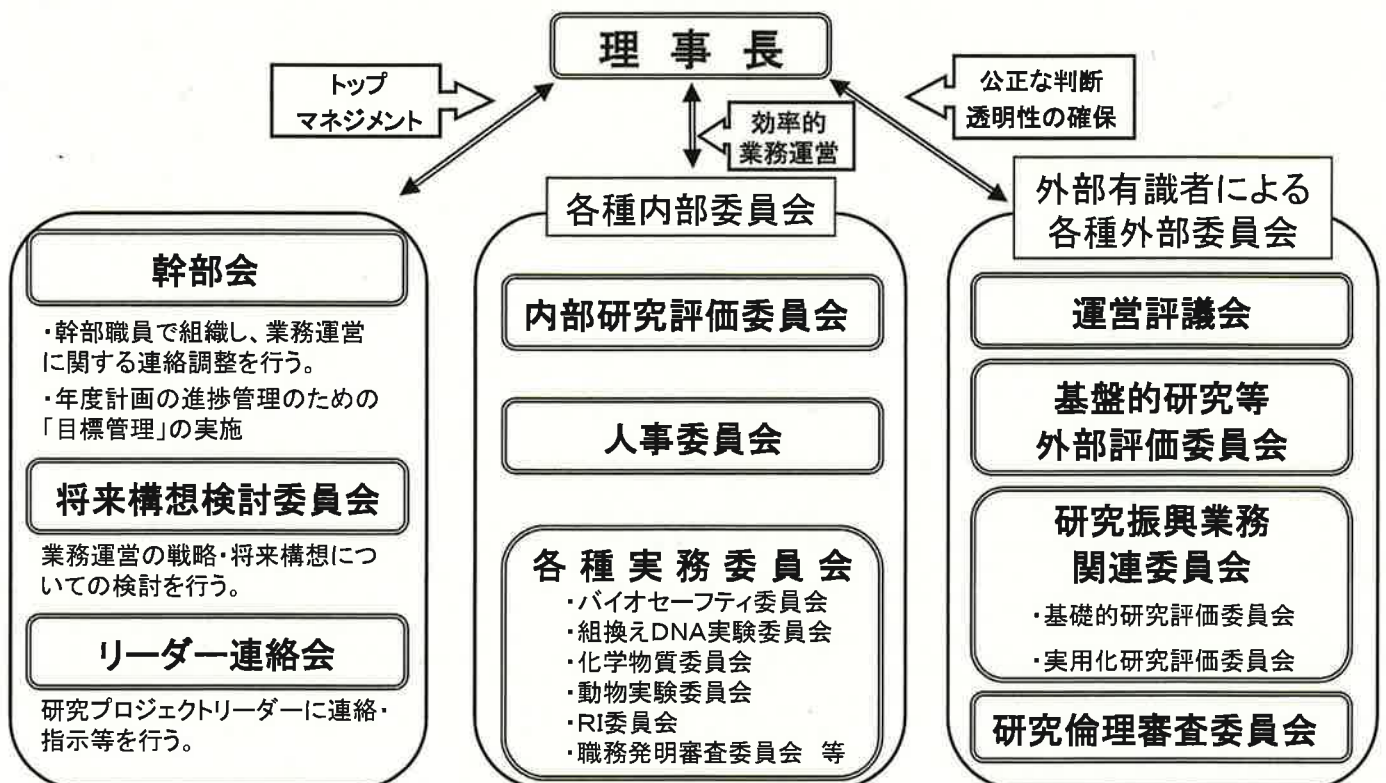
医薬基盤研究所の業務と連携



5

①業務管理体制の強化、トップマネジメント

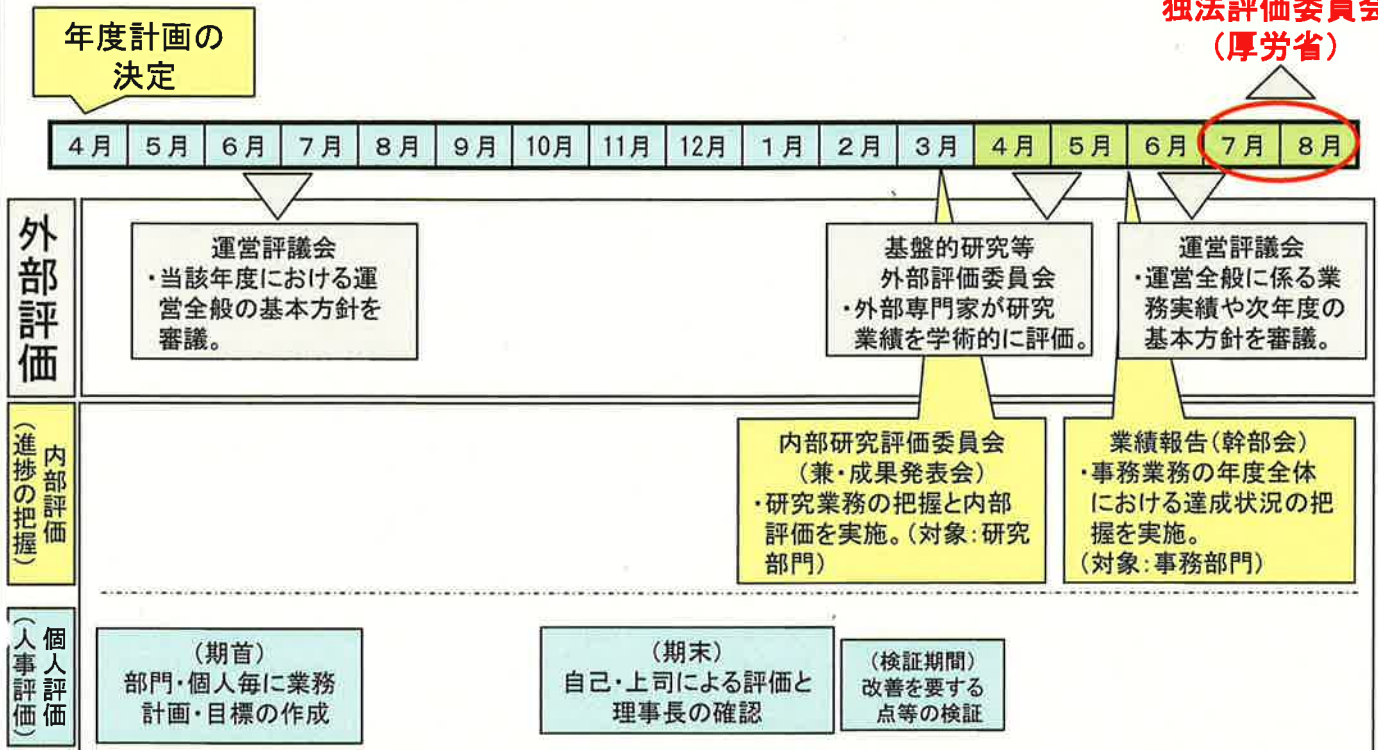
【参考】医薬基盤研究所における業務運営体制



6

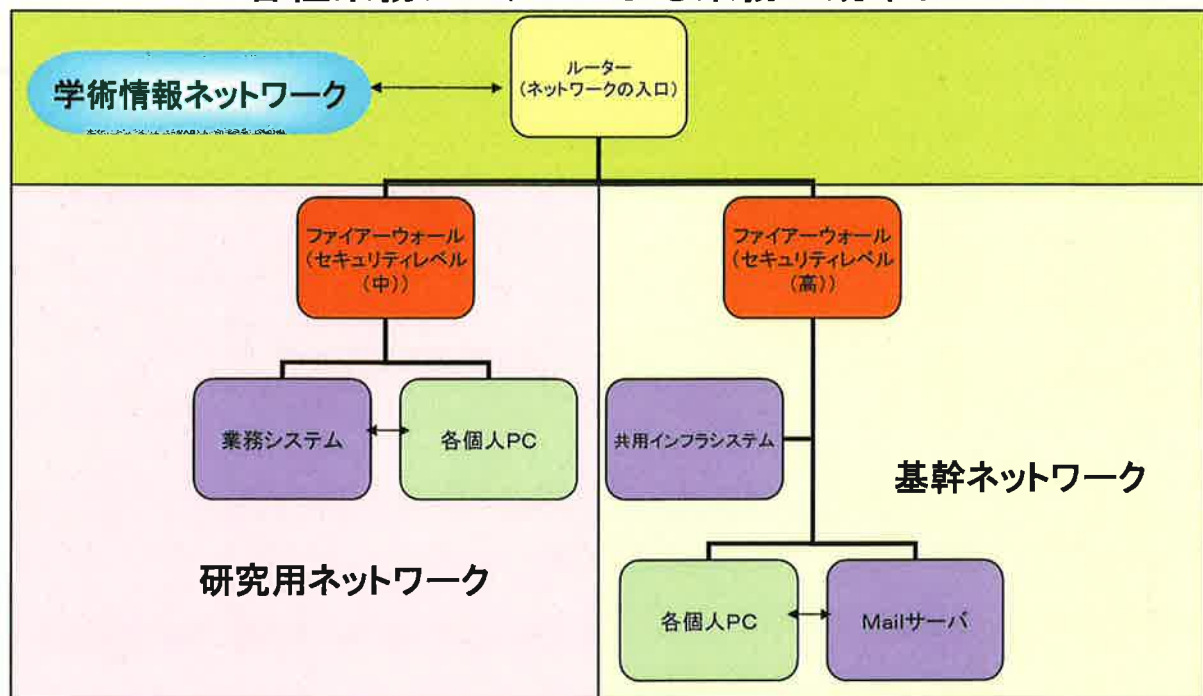
②目標管理と評価による進行管理の充実
医薬基盤研究所における評価・進行管理

独法評価委員会
(厚労省)



7

③業務・システムの最適化、データベース化の推進
各種業務システムによる業務の効率化



※学術情報ネットワークに加入することにより日本全国及び米国・欧州の加入大学・研究機関の学術情報閲覧が可能となっている。

8

2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

①平成18年度計画予算に対して実績は、一般管理費96.2%、事業費106.3%であった。

②経費節減対策

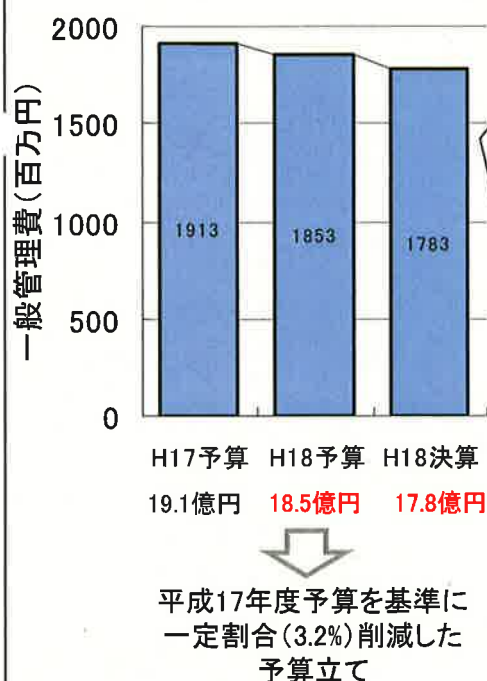
- ・節電・節水に努めるとともに、契約の見直しなどによる光熱水料の節減。
- ・カラーコピーの使用自粛による使用料の節減。
- ・所用車の運行コストの削減。
- ・契約の見直しによる銀行振込み手数料の削減。
- ・機種選定委員会を活用した研究用機器の共同利用の促進による購入費用の節減。
- ・一般競争入札の拡大等による調達コスト削減。

③社会的・政策的要請への対応

- ・生物資源バンク事業に関するアンケート調査の実施。
- ・研究不正、研究費の不正使用に対する措置を実施。

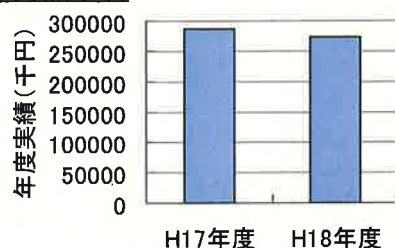
9

①②中期目標期間を見通した経費節減（一般管理費）



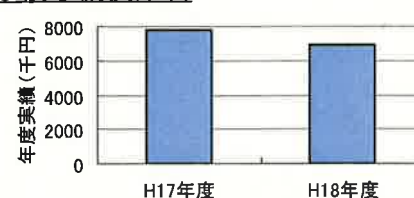
各種削減努力による経費節減

◎光熱水料



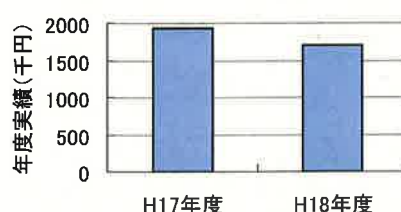
4.7% (1342万円) 削減

◎複写機使用料



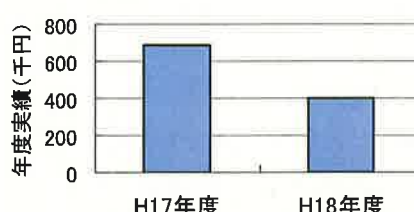
10.8% (84万円) 削減

◎交通費



12.1% (23万円) 削減

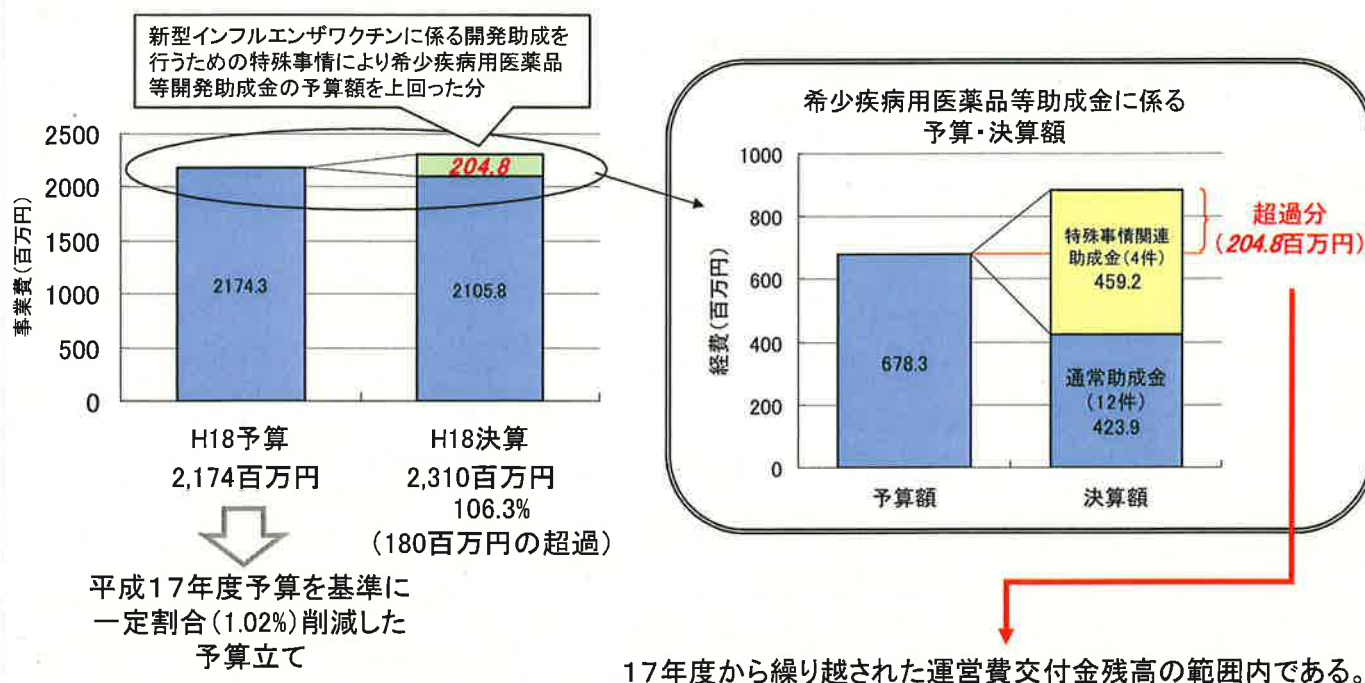
◎振込手数料



41.9% (29万円) 削減

10

①②中期目標期間を見通した経費節減(事業費)



11

③社会的・政策的要請への対応 生物資源バンク事業に関するアンケート調査の実施

製薬企業、大学等を対象に、「①分譲を希望する資源」、「②バンクを利用する際に重視する点」等についてアンケートを行った。

①分譲を希望する資源(上位3件)

(有効回答数:135 うち企業62、大学60、その他13)

細胞

*複数選択可

種類	回答数	割合
ヒト由来正常細胞	101	66.7%
ヒト由来がん細胞・不死化細胞	94	63.3%
ヒト疾患由来細胞	58	26.7%

遺伝子

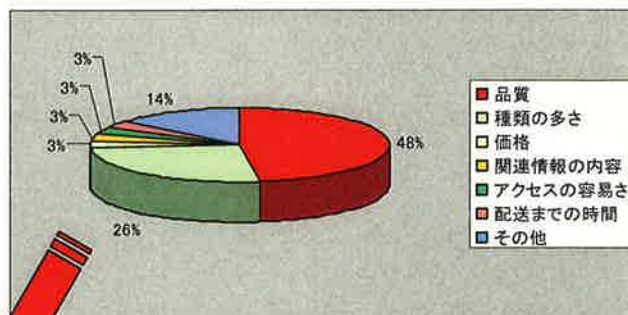
種類	回答数	割合
完全長cDNAクローン	67	49.6%
疾患関連遺伝子クローン	34	25.2%
完全長cDNAクローンの配列情報	32	23.7%

実験動物

種類	回答数	割合
がん・腫瘍モデル	38	28.1%
糖尿病モデル	34	25.2%
肥満モデル	34	25.2%

②バンクを利用する際に一番重視する点

生物資源バンクを利用する際に一番重視する点について質問したところ、「品質」との回答が最も多かった。



ユーザーニーズに合致した高品質な資源の提供

12

③社会的・政策的要請への対応

研究活動の不正行為への対応

- ・「研究活動の不正行為」とは、論文等の捏造、改ざん、盗用などをいう。
- ・「研究上の不正に関する適切な対応について」(総合科学技術会議決定)に基づいて措置

研究機関としての取組	資金配分機関としての取組
○告発等の受付窓口を設置 ○調査手続等に関する規程を整備 ・予備調査→本調査(専門家の調査委員会) ・不正行為の認定→論文取下げ、懲戒 ○研究ノート作成・管理に関する規程を整備 ・研究者全員に研究ノートを配布 ・管理者が定期的に署名・保存 	○19年度応募要領 ・研究機関における管理体制の整備 ・不正行為を行った場合の応募制限、返還請求 ○委託先研究機関との研究契約 ・不正行為に係る報告、調査 ・不正行為があった場合の委託費の支給停止、契約解除等

13

③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

- ・「公的研究費の不正使用等の防止に関する取組みについて」(総合科学技術会議)に基づいて措置

研究機関としての取組	資金配分機関としての取組
○機関経理の徹底 ・納品検収 (納品検査場所の確保、会計事務職員が検査) ・発注・支払等の管理 ・非常勤職員の勤務時間管理 (採用段階から事務職員による管理) ○通報窓口の設置 ○内部監査体制の整備	○19年度応募要領 ・研究機関における研究費の管理体制の整備 ・不正使用等を行った場合の応募制限、返還請求 ○委託先研究機関との研究契約 ・不正行為に係る報告、調査 ・不正行為があった場合の委託費の支給停止、契約解除等

14

3. 戦略的事業展開、外部評価

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

- ・「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

- ・「基礎的研究評価委員会」等による重点分野の公表。

④研究所内の各部門間での連携

- ・所内のプロジェクト間での共同研究の実施

①、②、③研究業務の外部評価の実施 医薬基盤研究所における外部評価の実施

研究所の業務運営全般についての提言

運営評議会

役割: 医薬基盤研究所の業務運営全般について審議。

委員: 19名(研究機関、医薬品・医療機器団体、消費者、患者団体等)

研究所が自ら行う研究業務の評価

基盤的研究等外部評価委員会

役割: 基盤的研究、生物資源研究の外部評価

委員: 13名(学識経験者、製薬団体等)

評価結果: 参考資料

研究振興業務における公募研究の評価(資金配分機関としての評価)

基礎的研究評価委員会

役割: 基礎研究推進事業に係る委託研究の評価

委員: 13名(学識経験者、製薬団体等)

実用化研究評価委員会

役割: 実用化研究支援事業に係る委託研究の評価

委員: 15名(学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等)

所内における共同研究の推進

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。

○研究所内の研究プロジェクト間における共同研究の実施状況

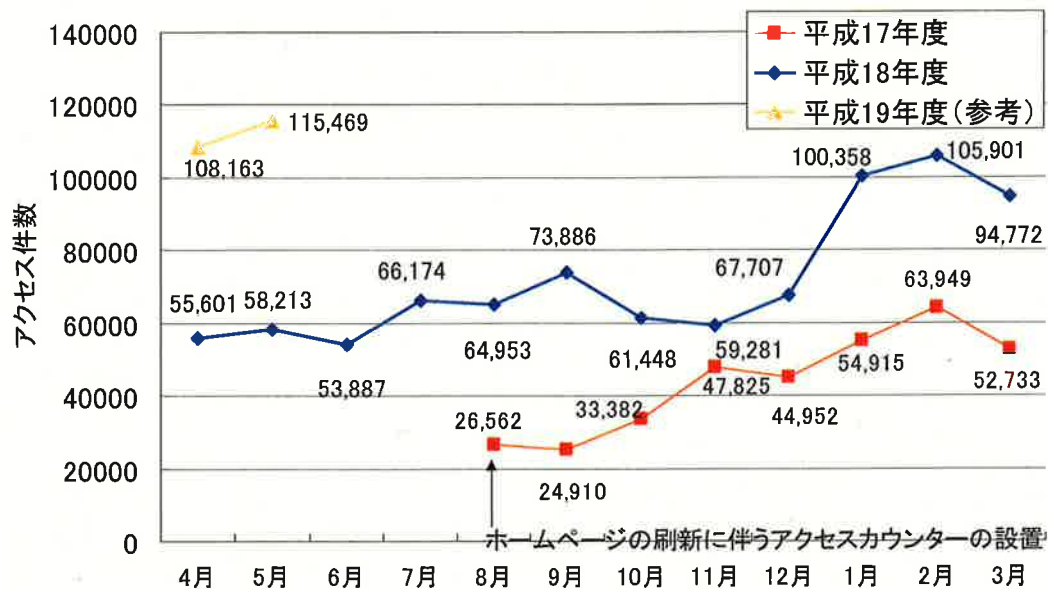
- ・新規アデノウイルスベクターのカニクイザルにおける遺伝子導入特性の解析
(遺伝子導入制御プロジェクトー霊長類医科学研究センター)
- ・TNF変異体の抗炎症作用に関する研究
(創薬プロテオミクスプロジェクトー霊長類医科学研究センター)
- ・遺伝子導入技術を用いたES細胞の未分化状態の維持に関する研究
(遺伝子導入制御プロジェクトー細胞資源研究室ー実験動物開発研究室)
等

4. 情報公開、成果の普及及びその活用の促進

- ①情報公開体制の整備
- ②各種監査の実施
 - ・監事監査や監査法人による外部監査の実施と結果の公表
 - ・体制整備を行い、内部監査を実施
- ③業務内容・成果の公表
 - ・パンフレット、ホームページの充実化
- ④講演会・一般公開の開催等
 - ・各種学術フォーラム、一般公開等の開催
- ⑤論文投稿
- ⑥学会、シンポジウム等での発表
- ⑦特許出願等
- ⑧特許権等の実用化
- ⑨バイ・ドール方式による研究成果の効率的活用の促進

③業務内容・成果の公表 業務内容の公表(ホームページ)

ホームページアクセス数の推移(年間約860,000件)



19

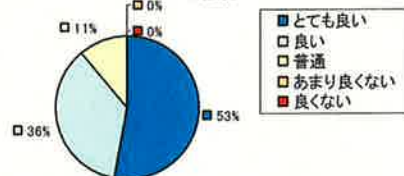
④講演会・一般公開の開催等 一般公開の開催等

○大阪本所一般公開



⇒4都府県より697名が来場
(17年度実績:663名)

一般公開における満足度
(アンケート結果)



受付の様子



パネルによる研究内容の紹介



研究者による
子ども向け科学体験企画



地域のボランティア
クラブとの交流

○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

⇒199名が来場(17年度:157名)

○施設見学・視察等の受入

⇒国内外より602名を受入(17年度:595名)

○各種学術フォーラムの開催

⇒3件開催し、のべ833名が来場

20

⑤⑥⑦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**

18年度 査読付論文掲載数※

87報(17年度:68報)

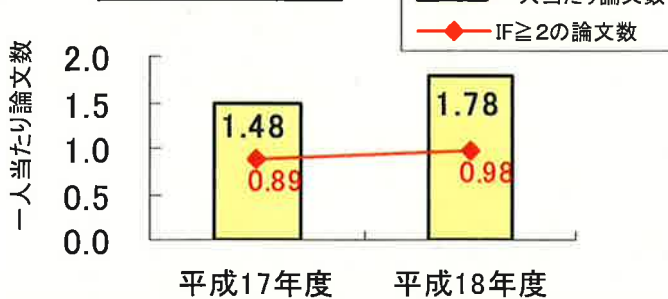
※印刷中・投稿中の論文は含まない。

うち、インパクトファクター2以上の論文:**48報**

(参考)査読無し論文(総説等)掲載数**40報**(17年度:33報)

【参考】研究員(常勤)一人当たり

査読付論文掲載数



学会発表

中期計画→**口頭発表を国内・海外で積極的に実施**

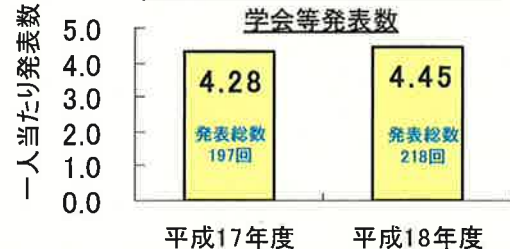
18年度 学会・シンポジウム等発表数※

	発表形式		計
	口頭	ポスター	
国内学会等	106回	76回	182回
国際学会等	15回	21回	36回
計	121回	97回	218回

※実際に学会等の場で発表した件数。連名での発表実績は含まない。

【参考】研究員(常勤)一人当たり

学会等発表数



特許出願

中期計画→**25件/5年**

・特許出願:**7件** →17年度からの累計:**10件**

21

⑧特許権等の実用化

ハトムギ新品種(北のはと)の実用化に向けた取組み



ハトムギ

イネ科の一年草。東南アジア原産。炒って茶として利用される他、精白したものはヨクイニンと呼ばれ、味噌、焼酎などの材料や漢方薬、化粧品として利用されている。国内需要は年間約7千トン。(うち国産は約100～150トン。)

ハトムギ新品種「北のはと」

極早生の品種であるため、寒冷地でも栽培が可能という特徴をもつ。北海道では無農薬かつ粗放的栽培が可能で、コストダウンや品質的優位性が期待できる。

- ・昭和59年 : 北海道研究部において研究開始
- ・平成16年9月: 農林水産省へ登録出願(種苗法)→平成19年3月に新品種として登録。
- ・平成17年10月: 韓国へ登録出願→平成19年4月に韓国新品種として登録。

名寄市農業振興センター園場

2006年8月26日

実用化に向けた企業・自治体・農家等との連携(試験栽培)

平成17年度: 栽培した苗を植え替える移植栽培(民間企業園場、名寄市園場等)を実施。

平成18年度: 移植の手間を考慮し、直播栽培(名寄市、一般農家等)を実施。移植栽培に比べて収量は75%程度になるものの、年間作業時間は半分で済むことが判明。

平成19年度: 大規模な実証栽培試験を5月より開始し、継続中。



現在、「北のはと」の権利(品種登録)は財団法人ヒューマンサイエンス振興財団が所有しており、現時点までに2社から実施許諾の申し入れがある。

22

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。
 - 「医薬品安全性予測のための毒性学的ゲノム研究プロジェクト」(15社)
 - 「ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質の解析研究プロジェクト」(20社)
 - 「疾患モデル動物研究プロジェクト」(6社)
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(19年度より開始)の発足に向けた各種検討を実施。

②連携大学院の実施

- ・新たに神戸大学大学院との連携大学院を実施。

③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	12	128,650
受託研究	3	34,579
奨励寄附金	10	9,712

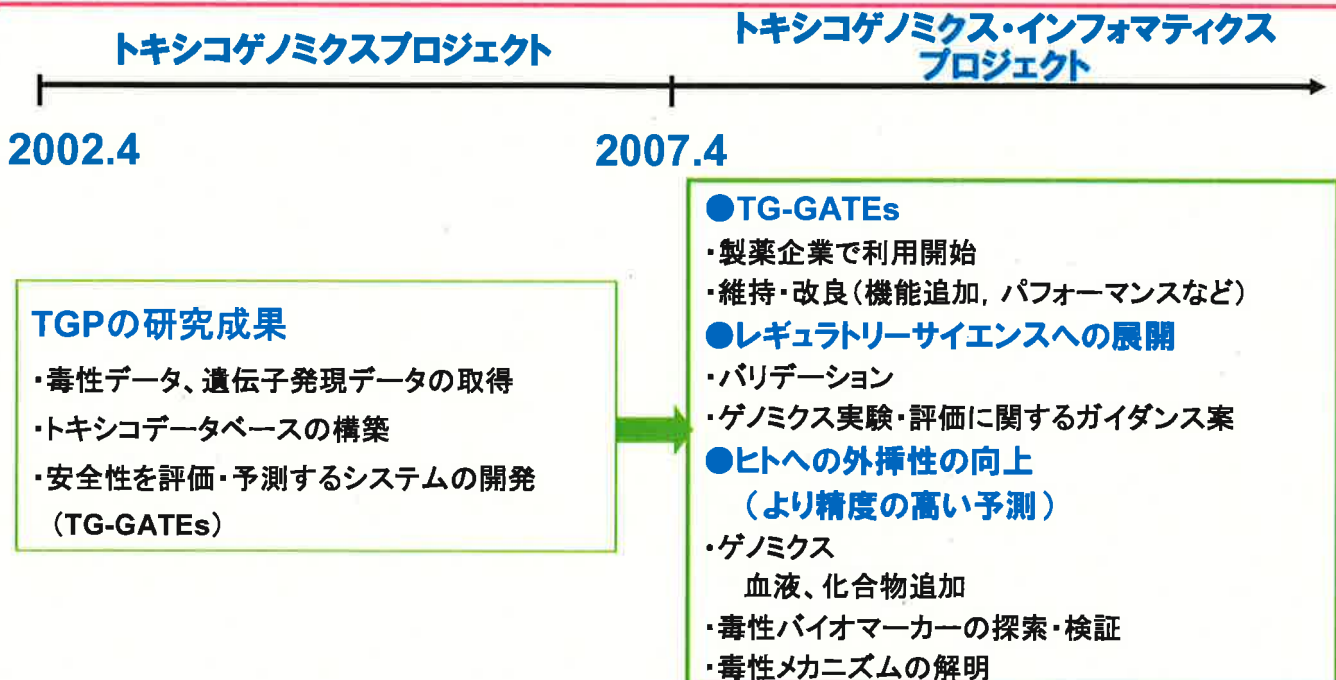
上記の他、民間企業コンソーシアムとの共同研究として、医薬品安全性予測のための毒性学的ゲノム研究(472,500千円)、疾患関連たんぱく質解析研究(500,000千円)がある。

23

①民間企業等との共同研究等の推進

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトへの展開 (民間企業との共同研究(平成19年度～))

これまでのトキシコゲノミクスプロジェクトにおいて達成された成果を踏まえ、さらに医薬品開発の迅速・効率化を進め、医薬品のより一層の安全性向上を図るためには、安全性予測精度の向上やヒトの副作用を予測し臨床試験の効率化などを進める必要があることから、ヒトへの外挿性の向上などの医薬品安全性評価予測向上のための研究やレギュラトリーサイエンスへの展開等に関する研究を進める。



24

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
- { (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
- { (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
- (6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

2. 生物資源研究

- { (1) 遺伝子
- { (2) 培養細胞
- { (4) 実験用小動物
- (3) 薬用植物
- (5) 霊長類

25

【評価シート:6】【実績報告書:P9】

1. (1) 医薬品安全予測のための毒性学的ゲノム研究

(1) 医薬品安全予測のための毒性学的ゲノム研究

① トキシコゲノミクスデータベースの構築

- ・150個の化合物に関し、均質な実験条件の下で厳格に精度管理された遺伝子発現データ及び毒性データの取得を完了。
- ・化合物の投与量や投与回数など様々なケースごとに得られた多様な情報を格納したデータベースを完成した

② 安全性予測・解析システム手法の構築

- ・上記データベース(TGP-Database)と、解析システム(TGP-Analyzer)、予測システム(TGP-Predictor)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であるTG-GATEs(TGP-Genomics Assisted Toxicity Evaluation system)を完成した。

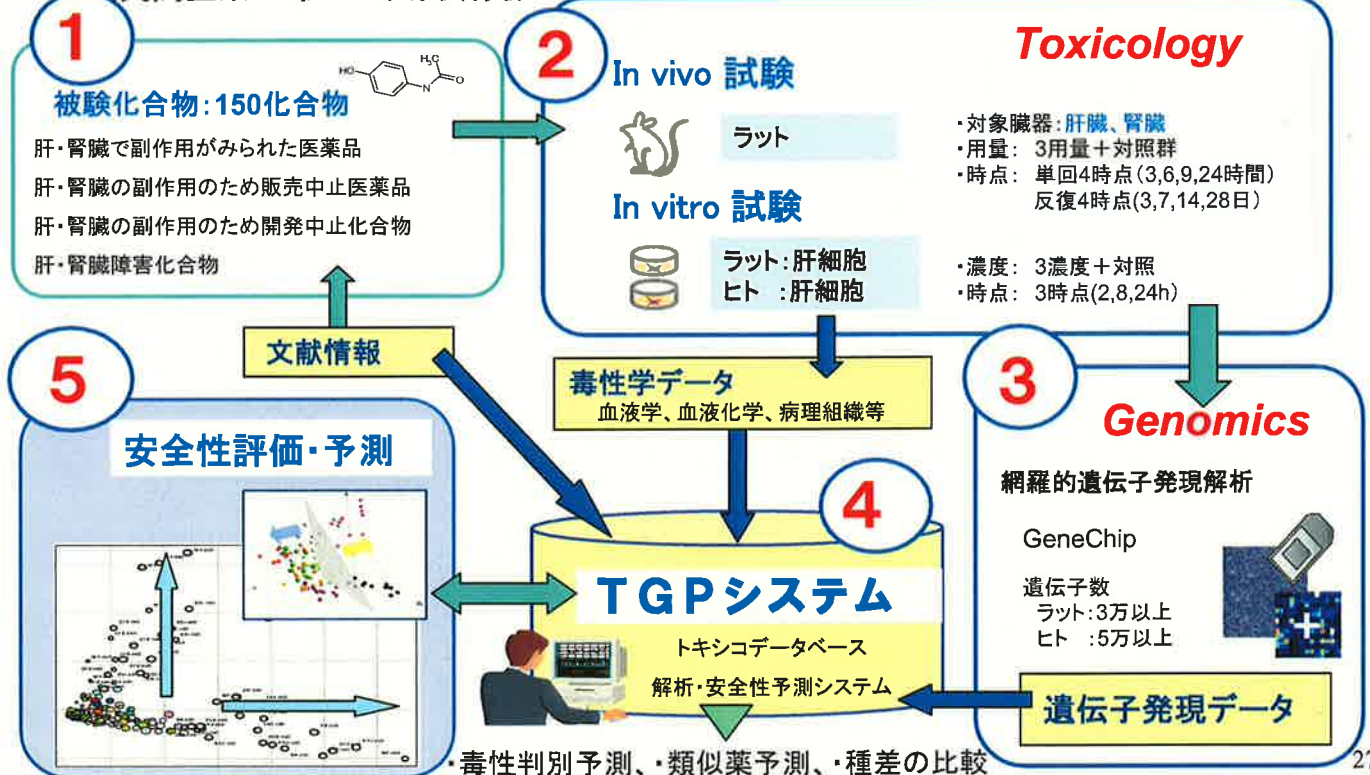
26

医薬品安全予測のための毒性学的ゲノム研究

概要

遺伝子発現情報から医薬品候補物質の毒性を予測することができれば、医薬品開発における実験動物の削減や臨床試験実施前の更なる安全性の確保が可能となり、より安全な医薬品の開発に役立つことから、化合物の毒性および遺伝子発現情報の大規模トキシコゲノミクスデータベースを構築し、これを用いた医薬品の安全性予測システムを開発するための研究を行っています。

(民間企業15社との共同研究)



27

データ

成果

データ量・品質: 世界最大規模のトキシコゲノミクスデータを完成

化合物数: 150 データ: 8億件

高品質

- ・同一プラットフォーム
- ・厳密な精度管理

データ量

- ・膨大な生データ

遺伝子発現データ

GeneChip: > 23,000枚

ラット	約 30,000遺伝子
ヒト	約 50,000遺伝子

測定サンプル(チップ)数

肝臓	ラット	14,400
腎臓	ラット	2,400
肝細胞	ラット	3,600
肝細胞	ヒト	2,880

毒性学データ

動物数: 25,000匹

毒性学データ:

体重・臓器重量
血液学・血液化学: 38項目
病理所見
病理画像

病理組織標本: 50,000枚

高品質

- ・GLP準拠
- ・同一プロトコル

データ量

- ・豊富な実験条件
- ・多様な測定項目
- ・膨大な生データ
- すべての用量・時点でデータ取得

文献情報

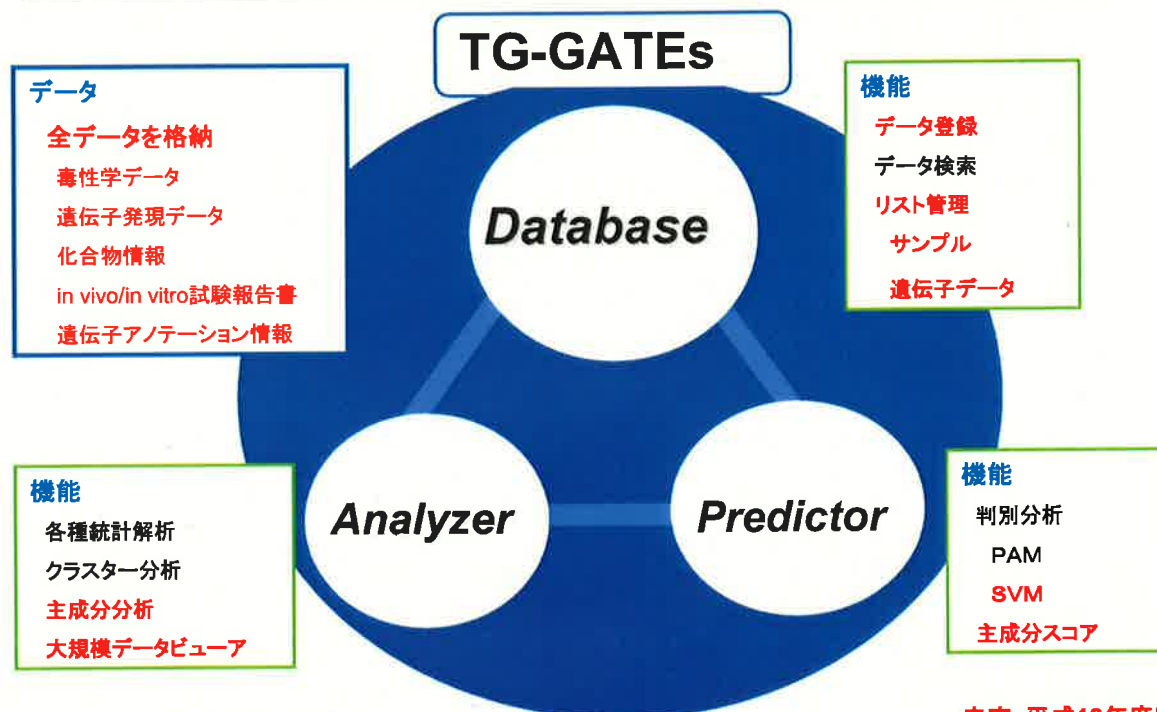
化合物情報

遺伝子アノテーション情報

28

TGPデータベース・解析・予測システム

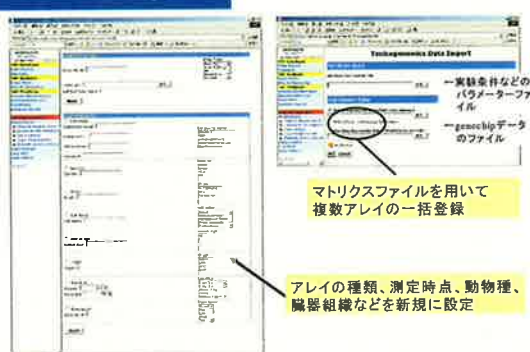
KG-GATEs (KG-Genomics Assisted Toxicity Evaluation system)を完成



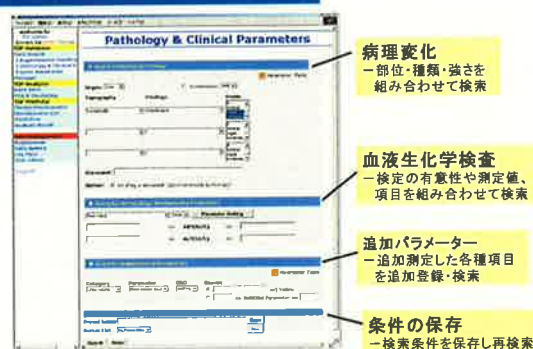
赤字:平成18年度完成

TGPデータベース:機能

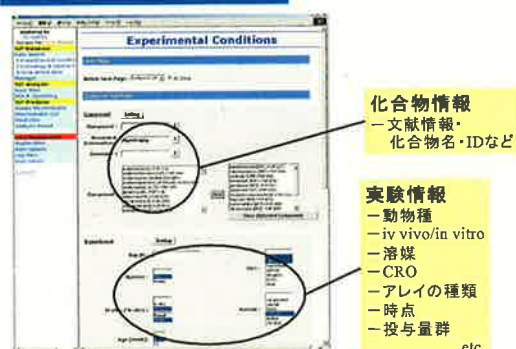
データ登録



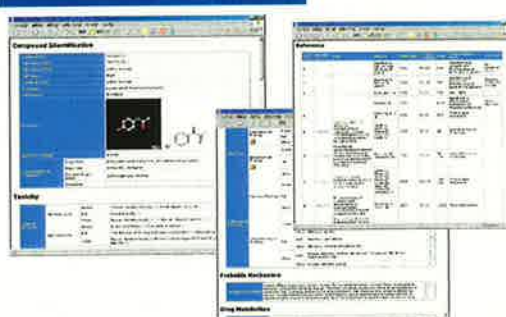
検索:毒性学データ



検索:実験条件



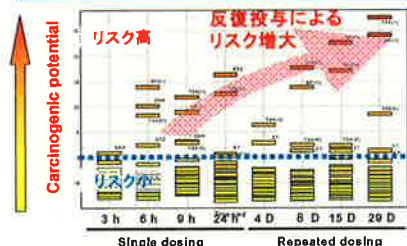
検索:化合物情報



毒性評価・予測

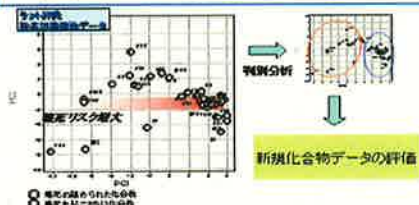
判別分析・主成分分析

毒性の種類・強さの予測



判別分析

24時間のデータから長期連投の毒性予測



毒性未知化合物 X

Analyzer-Predictor

医薬品候補化合物の選択

- ・毒性の種類・強さの予測
- ・毒性類似医薬品の予測
- 毒性予測**
- ・単回データ(24時間)から反復データ(28日)の毒性予測
- ・in vivo - in vitroの反応性比較

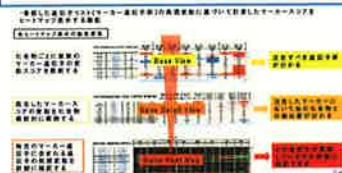
クラスター分析

毒性類似医薬品の予測



大規模データビューア

遺伝子発現変動マーカを網羅的に表示



医薬品研究開発の初期段階における医薬品候補化合物の毒性スクリーニング

【評価シート: 】 【実績報告書:P 】

1. (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

(2)ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質解析研究

- ・8疾患毎のたんぱく質の探索・同定、定量。
- ・ヒト組織の解析に向けた試験的探索・同定、定量。
- ・データベース構築を開始し、有意なデータの抽出機能を開発。

(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

①たんぱく質ライブラリ、抗体ライブラリの開発

- ・極めて微量の蛋白質を抗原とした場合でも、目的抗体を1週間程度で単離する技術を開発した。
- ・炎症関連たんぱく質である腫瘍壊死因子の構造変異体ライブラリを創出し、その機能解析に有用なレセプター指向性変異体を作製すると共に、全く新たな腫瘍壊死因子阻害剤の設計に成功した。
- ・褐色脂肪細胞において、SIKの核-細胞質局在の変化から、インスリンシグナルとMAPキナーゼの協調的作用を見いだした。

②ペプチド性キャリア開発

- ・特定のペプチドキャリアを用いることで、薬物を細胞外から細胞内の特定オルガネラへと効率よく送達可能な細胞内動態制御技術になりうることを明らかにした。

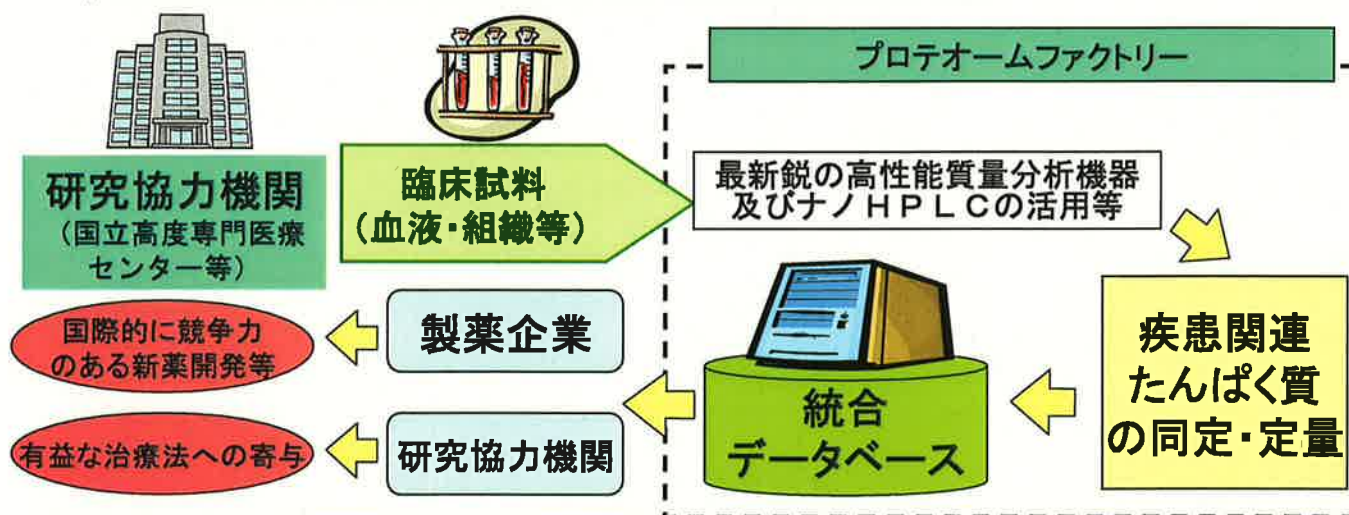
ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質の解析研究

概要

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
- 医薬基盤研究所と(財)ヒューマンサイエンス振興財団(民間企業20社)との共同研究
- 疾患と共に変動するたんぱく質に関するデータベースの作成と公開



33

研究協力医療機関から受け入れたヒト試料の解析状況

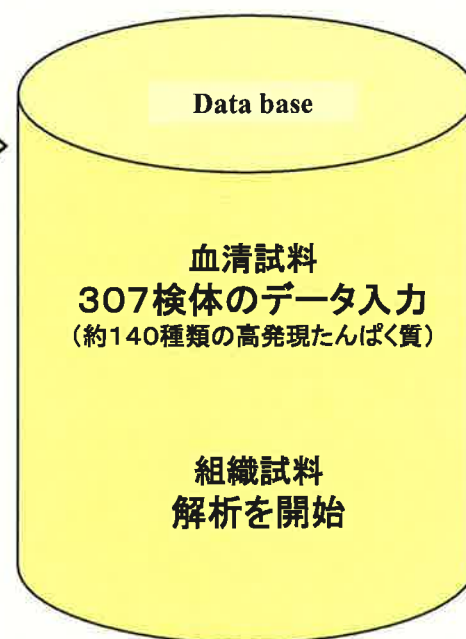
成果

受け入れ

糖尿病、がん、認知症、腎疾患
及び免疫・アレルギー疾患等の試料
465検体(血清、組織等)

国立成育センター
国立精神・神経センター
国立循環器病センター
国立長寿医療センター
国立国際医療センター
大阪府立成人病センター
大阪大学医学部

分析・解析
cICAT法



34

ネフローゼ症候群の疾患関連たんぱく質 及びその使用

出願日;平成18年6月21日

出願番号;特願 2006-171584

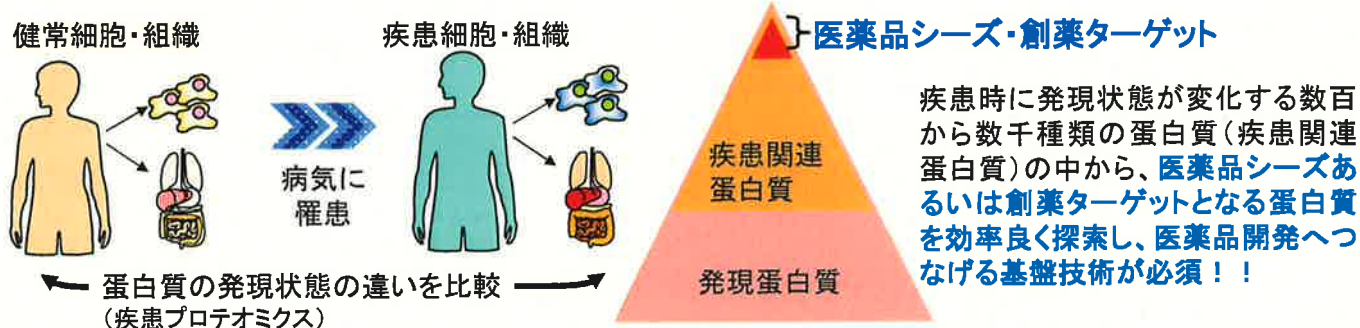
出願日;平成18年9月8日

出願番号;特願 2006-244433

35

疾患関連蛋白質の有効活用のための基盤技術開発

概要



創薬に有用な蛋白質(医薬品シーズ・創薬ターゲット)を探索し、医薬品開発を実現するために

疾患関連蛋白質の機能解析基盤の開発

疾患関連蛋白質の病態との関係・役割を評価し、医薬品シーズ・創薬ターゲットとなる蛋白質を同定する技術
(蛋白質ライブラリを用いた相互作用解析法)

蛋白質の効果的・効率的な機能制御技術の開発

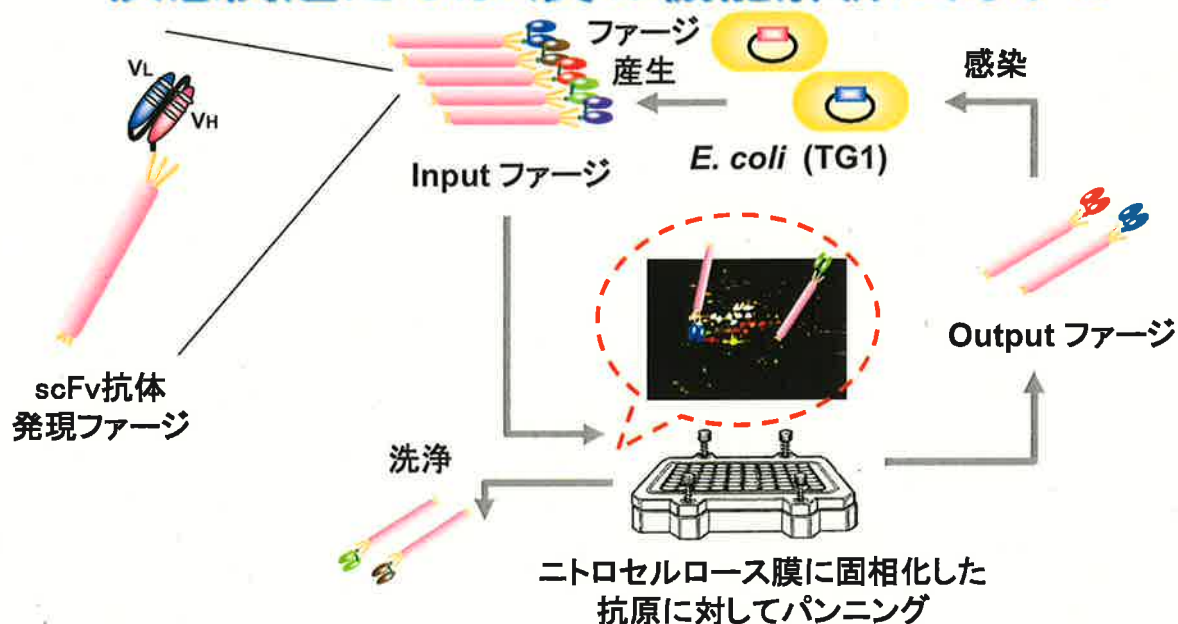
疾患の発症や悪化に関わる創薬ターゲット・蛋白質に対する阻害分子(抗体やアンタゴニストなど)の創出技術
(抗体ライブラリによる有用抗体の迅速創製法)

蛋白質の安全性・有効性を向上させる創薬技術の開発

そのまま医薬品シーズとなる蛋白質の有用性を高めるための、疾患組織・細胞へ効率よく薬物送達する技術
(ペプチド・ライブラリによるDDSキャリアの創製)

36

微量疾患関連たんぱく質の同定とその抗体作製 ～疾患関連たんぱく質の機能解析に向けて～

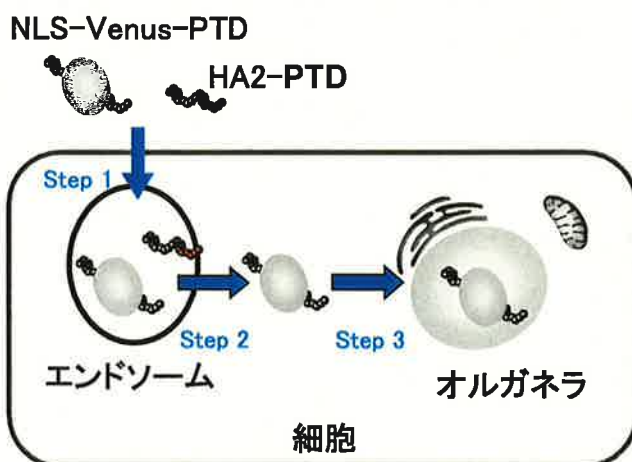


2次元ディファレンシャル電気泳動解析とファージ抗体ライブラリを用いたメンブランパンニングを組み合わせることで、僅か500pgの疾患関連たんぱく質からでもモノクローナル抗体を作製できる技術を初めて開発することに成功した。

37

細胞内に存在する疾患関連たんぱく質を標的とした 薬物療法の開発(細胞外から細胞内への薬物送達)に向けて

成果

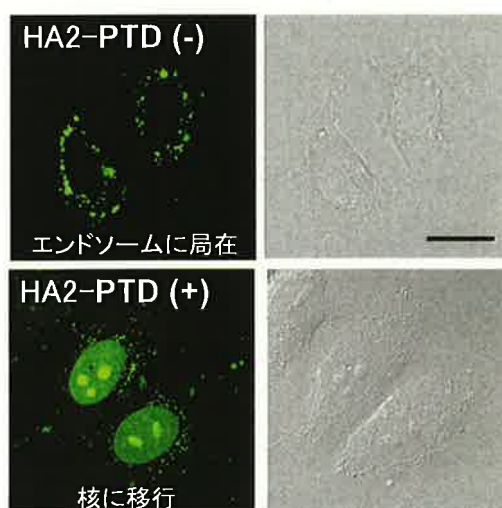


NLS: 核移行シグナル

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



HeLa細胞におけるNLS-Venus-Tatの動態解析
Green; NLS-Venus-Tat

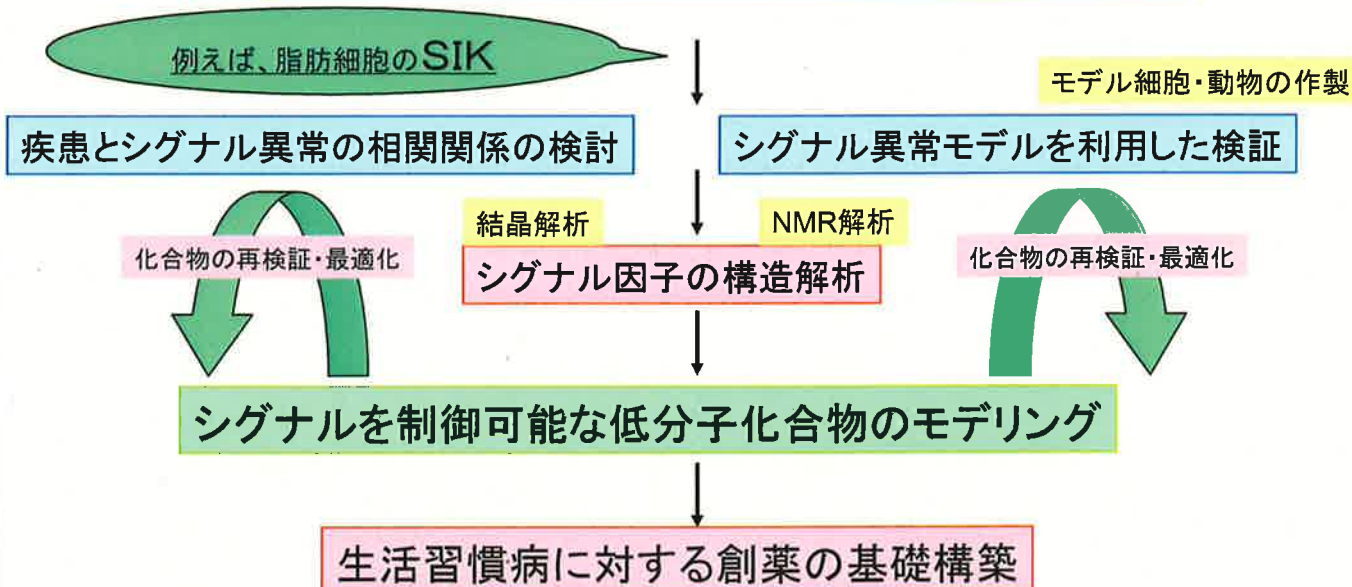
PTD配列及びオルガネラ移行配列を有するペプチドキャリアを用いることで、効率良く細胞外から細胞内(核)へ薬物送達できることを認めた。

38

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。

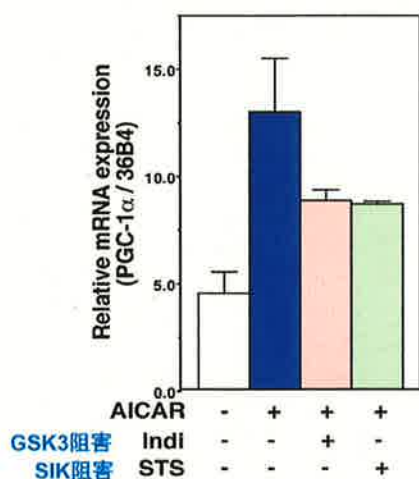
糖・脂質代謝に関する臓器特異的なシグナル伝達因子の同定



39

生活習慣病等の細胞内シグナルに関する研究

AMPK活性化(AICAR処理)によるPGC-1 α の発現とGSK3/SIK阻害剤による抑制

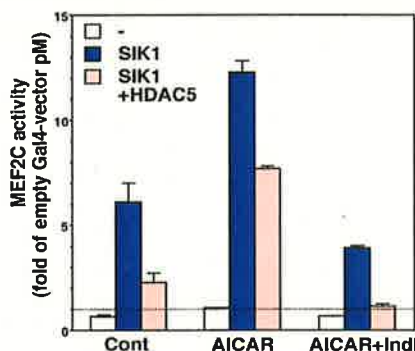


運動刺激

エネルギー欠乏



SIK-HDAC5による筋肉分化因子MEF2Cの制御



SIKはAMPK-GSK3下流に位置し、HDACを抑制することで筋肉の糖代謝に関与することを発見した。

40

1. (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

(4)新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

①ヘルペスウイルスの感染動態解析

- ・CD46およびCD59が感染細胞において上昇していることを明らかにし、ウイルスの補体の攻撃からの逃避に関与している可能性を示した。

②多価ワクチンの開発

- ・ムンプスウイルスのHN遺伝子と置換した組換え水痘ウイルスの作製を行い、組換えウイルス感染細胞におけるHN遺伝子の発現などを確認した。

③免疫応答機能の解明

- ・IL-6が、人の関節リウマチおよび多発性硬化症のマウスにおける疾患モデルであるCIA, EAEの発症に関与することを明らかにした。

(5)新世代抗体産生基盤研究

- ・特定の癌細胞に対して抗腫瘍効果を持つ人工リンパ組織を構築する方法を確立し、人工リンパ組織を同系のマウスに移植することにより、抗腫瘍効果を他の個体に移植可能であることを確認。
- ・構造比較解析の一環として人工リンパ組織でのリンパ管形成について検討。

新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

概要

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

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

抗ウイルス剤開発の基盤研究

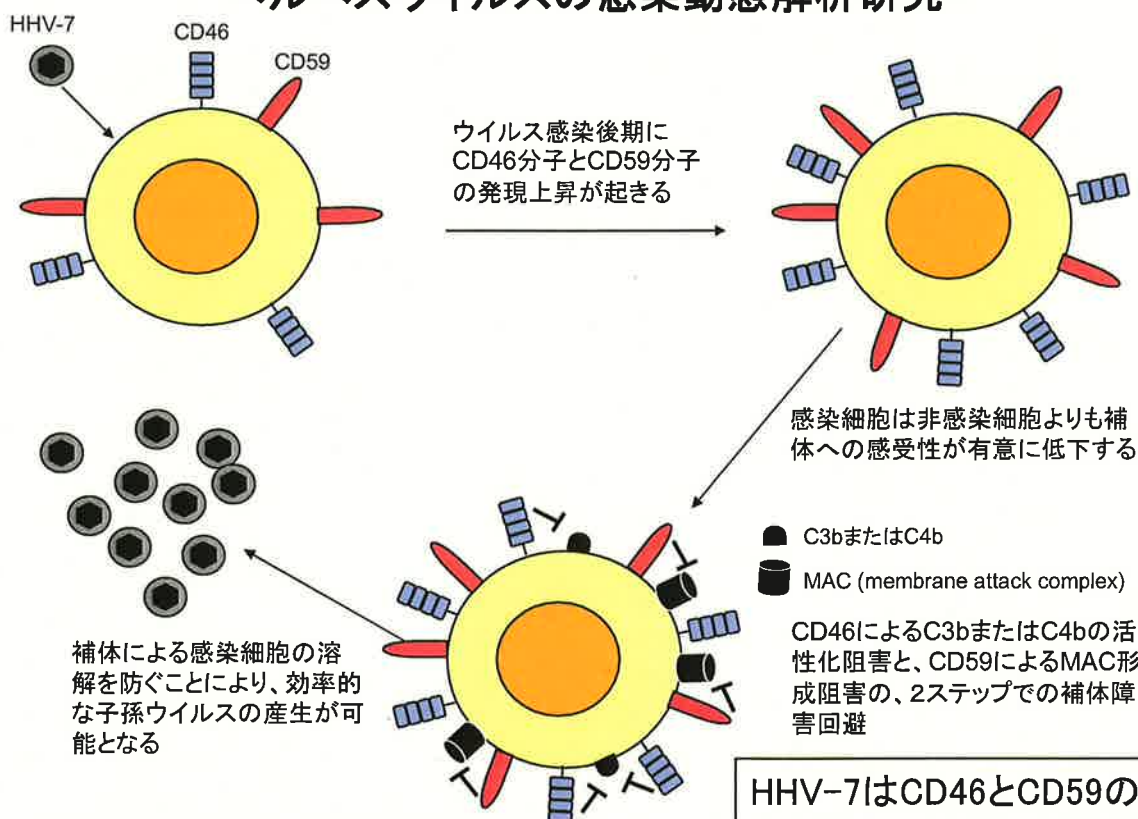
- 新規抗ウイルス剤開発基盤研究
ウイルスの侵入過程・出芽過程に関わる因子の同定による、新規抗ウイルス剤探索・開発基盤研究

- ・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

- ・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新規ターゲットとしての活用

ヘルペスウイルスの感染動態解析研究

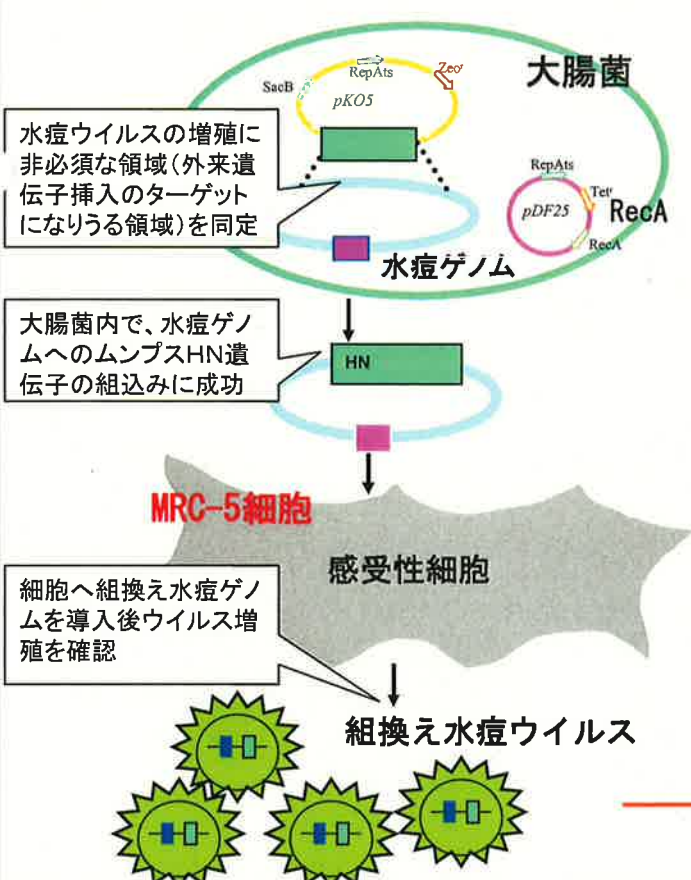


Takemoto et al. J. Gen. Virology, 2007

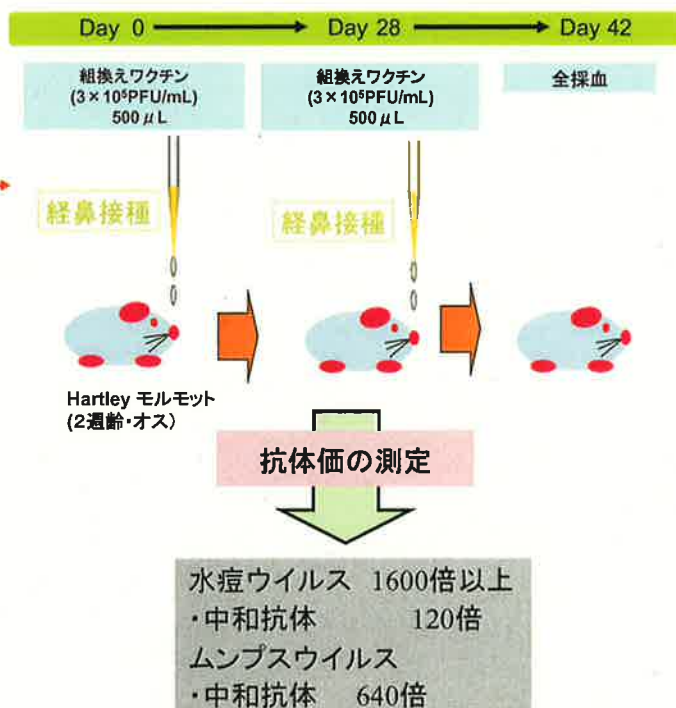
HHV-7はCD46とCD59の発現
を増強して補体による細胞障
害を回避することを発見。

43

新世代多価ワクチンの開発研究



動物実験



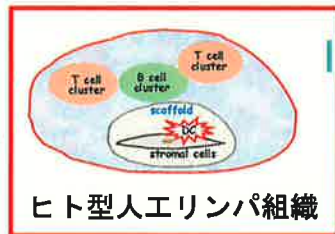
ムンプスウイルス及び水痘ウイルスに対する
中和能をもった抗体の産生を確認できた。

44

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しています。

研究内容

免疫細胞の遊走



ヒト型人エリンパ組織

ヒト臍帯血
骨髄細胞



ヒト血球系幹細胞

特殊な免疫不全
マウスに導入

「ヒト化マウス」内で
人エリンパ組織を構築

ヒト化マウス
作製



期待される成果

試験管内での応用

試験管内でのヒト型抗体
大量産生システム

試験管内免疫組織構築による
直接的ヒト抗体大量産生システム

生体内での応用 (1)

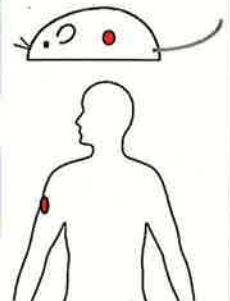
ヒト型抗体産生動物

ヒト免疫系への薬剤等影
響評価モデル動物

生体内での応用 (2)

難治性感染症や免疫不全
患者への移植

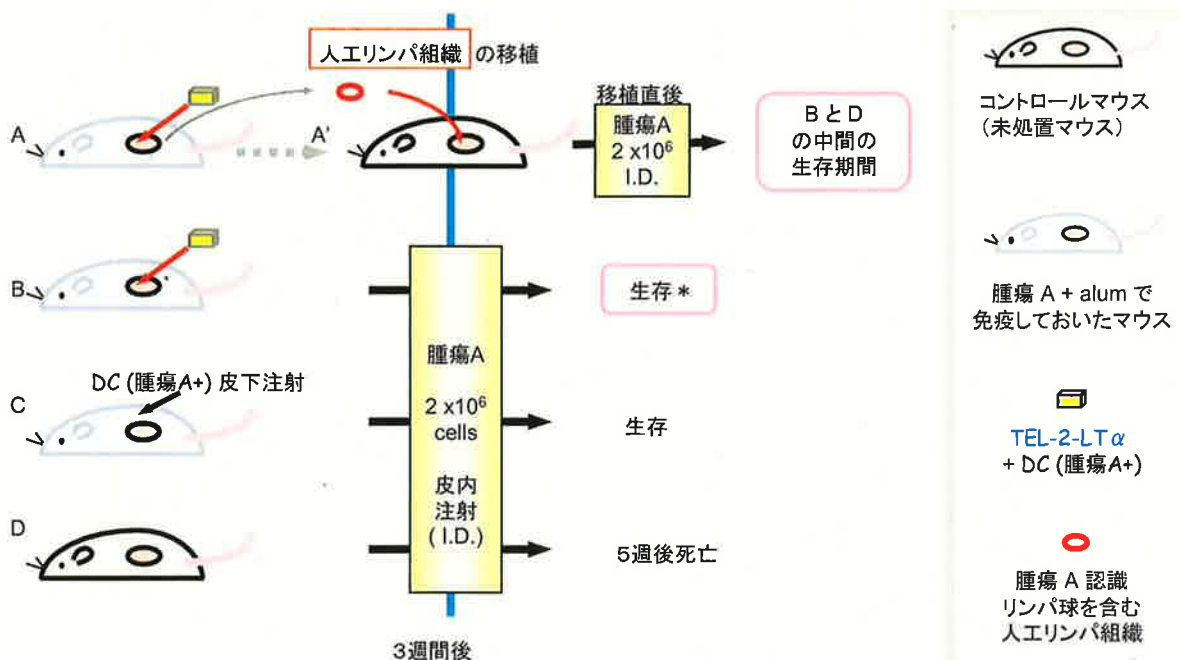
新たにヒト免疫系を導入



45

人工リンパ組織による抗腫瘍効果の確認

成果

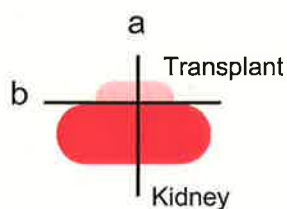
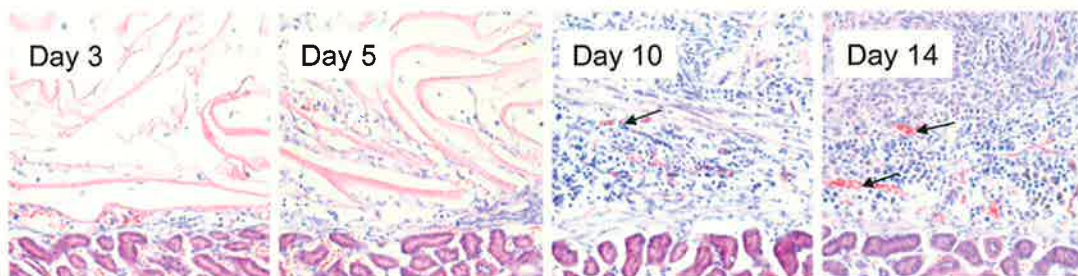


腫瘍細胞に対する免疫能を誘導したマウスの腎皮膜下に人工リンパ組織を構築し、この人工リンパ組織を同系のマウスに移植することにより、抗腫瘍効果を他の個体に移植可能であることが確認できた。

46

リンパ管の発生分化は血管形成の後に起きる

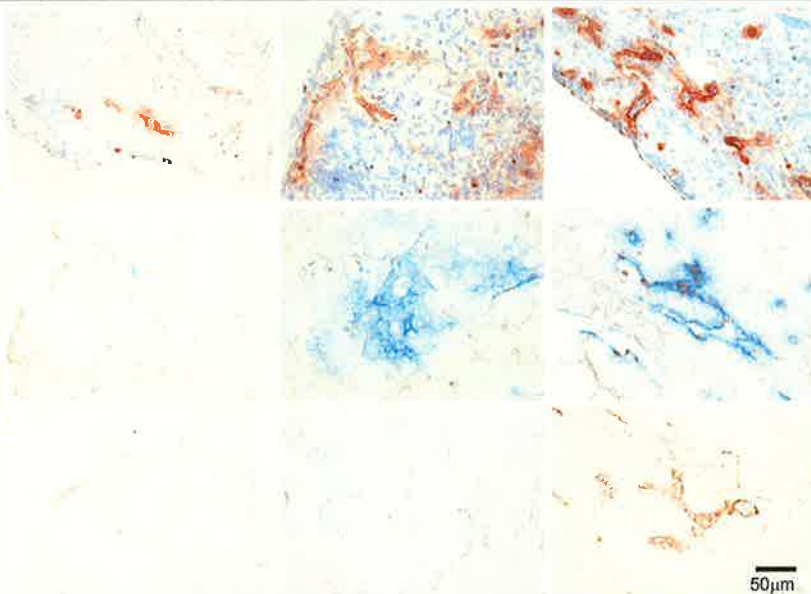
成果



PECAM-1

LYVE-1 / Prox-1

VEGFR-3



Vascular Structure in Tissue-Engineered Secondary Lymphoid Tissue-Like Organoid in Mice

Yuki Hattori, Takeshi Watanabe*, Sachiko Suematsu

第36 回日本免疫学会
口頭/ポスター発表 2006年12月11日

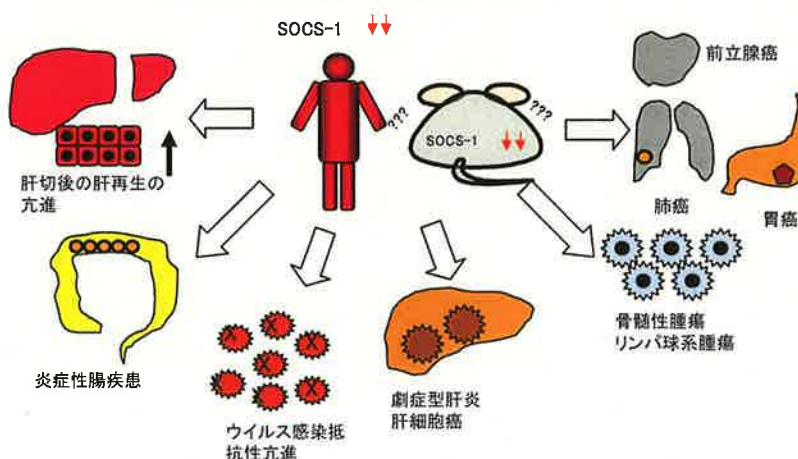
サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究

概要

サイトカインは生体に必要不可欠な分子である。しかし、過剰な存在、もしくは過剰なシグナルは、関節リウマチや癌などの原因になる

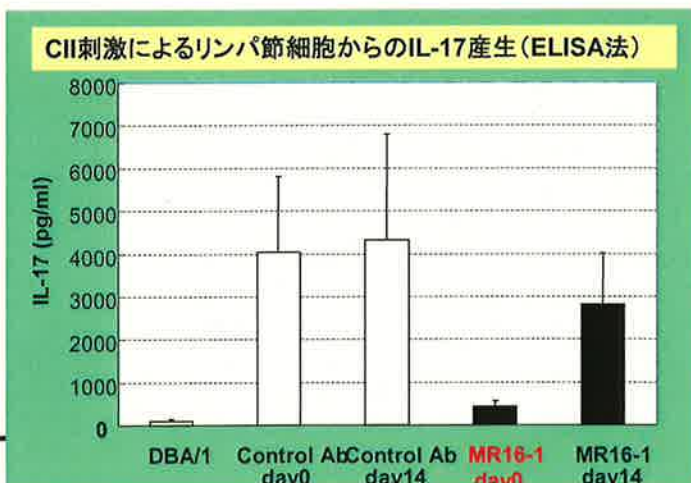
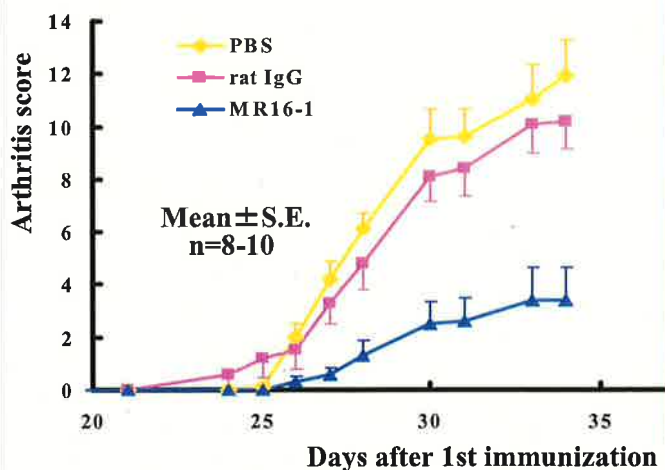
Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)はサイトカインシグナル伝達におけるnegative feedback分子であり、サイトカインシグナルを負に制御する。

SOCSの発現異常は様々な病態に関与する



SOCS分子を発現調整可能な蛋白として細胞内に取り込ませ、慢性炎症性疾患、癌、感染症の治療に応用する。

サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究



抗IL-6R抗体(MR16-1)早期投与は、Th17分化抑制を通じて、コラーゲン誘導性関節炎(CIA)の発症を抑えることを発見。

49

【評価シート:9】【実績報告書:P12】

1. (6)遺伝子導入技術の開発とその応用

(6)遺伝子導入技術の開発とその応用

①遺伝子導入・発現制御技術開発

- ・新規の改変アデノウイルスベクターを開発し、その遺伝子導入特性を明らかにした。
- ・遺伝子抑制型(siRNA発現)アデノウイルスベクタープラスミドの作製を効率的に可能とする方法を開発した。

②遺伝子導入・発現制御技術の応用

- ・35型アデノウイルスベクターを霊長類に静脈内投与した場合の遺伝子導入特性、毒性について検討。
- ・ES細胞から目的細胞への分化誘導時の中間体であるEB (embryoid body) に対するアデノウイルスベクターによる高効率遺伝子導入法を確立し、分化誘導遺伝子を発現させることで脂肪細胞への高効率分化誘導に成功した。

50

疾患関連遺伝子・蛋白質の機能解析から、抗原の導入による新規ワクチン開発、ひいては遺伝子治療薬等の開発を行うためには、遺伝子を細胞に導入し、その発現を制御する技術が重要ですが、既存の技術は操作が煩雑であり、遺伝子の導入効率等の点で改良の余地は大きいことから、画期的な遺伝子導入・発現制御技術の開発やその応用にむけた基盤研究を行っています。

ゲノミクス、プロテオーム／プロテオミクス、バイオインフォマティクスなどによる疾患関連遺伝子・蛋白質の候補検索

疾患関連遺伝子・蛋白質を特定するためには**遺伝子・蛋白質機能の実証的解析**が不可欠

遺伝子導入・発現制御技術の開発

細胞や動物を用いた解析

細胞や動物への遺伝子導入や発現制御による候補遺伝子の機能解析

遺伝子導入
ベクター

遺伝子導入
ベクター

機能発現・制御

・ワクチンや遺伝子治療のためのベクター開発
・遺伝子改変細胞治療薬（再生医療薬）の創製
・トランスジェニック/ノックダウン細胞・動物の作製などの基盤技術にもなる。

遺伝子・蛋白質機能の解明（疾患等に関連する遺伝子・蛋白質の特定）

明らかにした遺伝子・蛋白質機能に基づく創薬へ

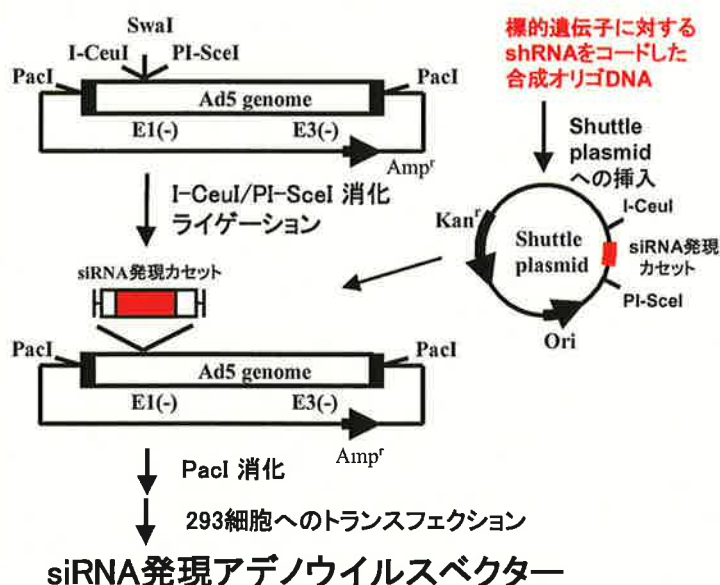
51

迅速・高効率siRNA発現アデノウイルスベクター作製法

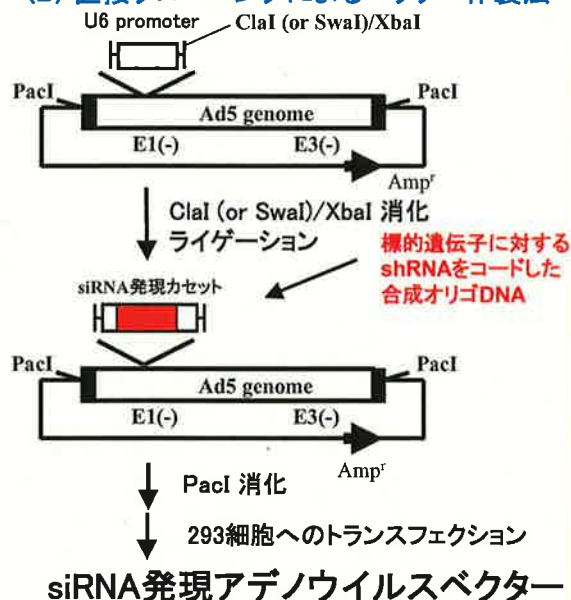
成果

目的 より簡便に効率良くsiRNA発現Adベクターの作製が可能なシステムの開発を行った。

(A) 従来のin vitroライゲーションに基づくベクター作製法



(B) 直接クローニングによるベクター作製法



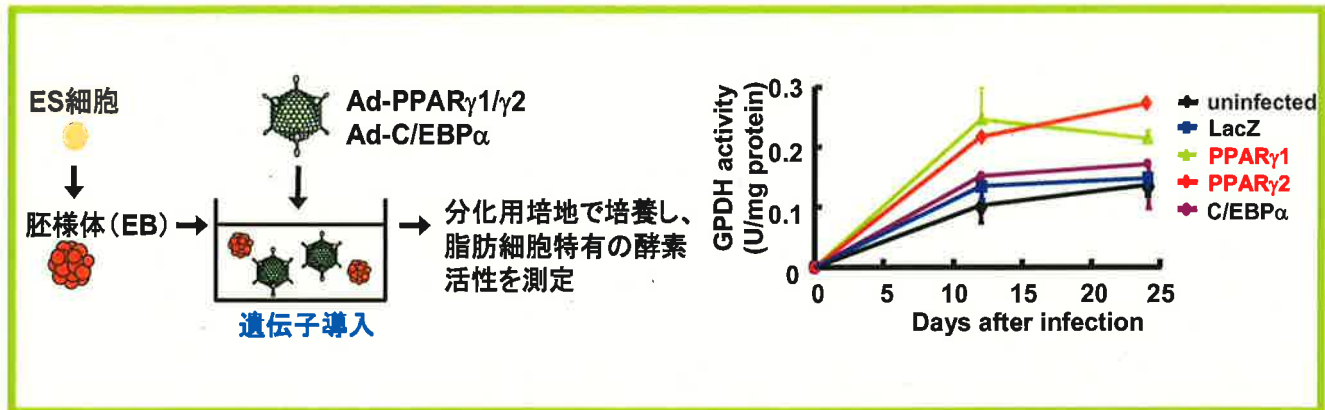
Mizuguchi et al., Hum. Gene Ther. (2007) ; 特願2006-243464

結果と展望

ベクタープラスミドに予めプロモーター配列を挿入し、転写開始点付近に制限酵素部位をピンポイントに挿入することで、標的遺伝子に対するshRNA配列をコードした合成オリゴDNAを挿入するだけで、Adベクター作製のためのベクタープラスミドの作製が可能になった。本法により、siRNA発現Adベクターの作製が極めて簡便になり、siRNA発現Adベクターライブラリーの作製も可能になるものと期待される。

目的 ES細胞に対して高効率に遺伝子導入できるAdベクターを用いることで、特定の細胞への分化誘導法や未分化を維持する方法を確立する。

H17年度までの成果 当プロジェクトで開発した改良型Adベクターを用いることで、ES細胞や造血幹細胞への極めて効率の良い遺伝子発現が可能になった。



結果と展望 胚葉体(EB)にアデノウイルスベクターを用いて分化関連遺伝子を導入することで、効率良く細胞分化誘導が可能になったことが明らかとなった。今後、ES細胞を基盤とした再生医療などへの応用が期待される。

53

【評価シート: 10】【実績報告書: P14】

2. (1) 遺伝子、(2) 培養細胞、(4) 実験用小動物

(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

54

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



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

遺伝子



小動物

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

培養細胞



薬用植物



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



遺伝子バンクの概要

カニクイザルやチンパンジーの疾患遺伝子には神経疾患、老化、成人病などの原因に関する情報が豊富

＜創薬の基盤となる疾患遺伝子バンク＞

研究材料化

(開発・収集)

ヒトの疾患関連遺伝子を収集するとともに、チンパンジーおよびカニクイザルの相補遺伝子をクローン化、収集する

遺伝子資源



カニクイザル



ヒト



チンパンジー

DNA材料の高度化

(性質調査・保存・品質管理)
全長配列決定・配列比較解析
による付加価値付け



供給

(サンプル提供・情報提供)
大量遺伝子サンプル供給のための
セット化、マイクロアレー化、
データベース作り



用途

疾患発症に関する変異の
進化的情報
マイクロアレーによる医薬モデル
実験結果
↓
タンパク質構造・機能の改変
↓
ゲノム創薬の推進

遺伝子資源の収集・供給、データベースの充実化

○2型糖尿病患者不死化B細胞DNAの資源化 (JBIC/徳島大学より寄託: 200サンプル)

性別	人数	割合
男性	104	52%
女性	96	48%

年齢	人数	割合
30歳代	4	3%
40歳代	5	3%
50歳代	59	30%
60歳代	77	39%
70歳代	52	26%
80歳代	3	2%
合計	200	100%

○遺伝子資源の分譲実績

分譲資源名	分譲件数	分譲数
遺伝子クローン	47	88
ヒト集団DNA	13	1155
BACクローン	2	6
計	62	1249

【参考】平成17年度: 45件

○データベース上の 配列情報の閲覧件数

期間	閲覧件数
H18年 4月	2786
5月	5182
6月	3558
7月	3908
8月	4004
9月	4258
10月	8092
11月	9140
12月	9810
H19年 1月	7562
2月	4651
3月	2498
計	65449

○BACクローン分譲体制の構築

・マウス129/Ola系統BACライブラリー

クローン数: 106,168クローン
平均インサートサイズ: 124 Kb
総DNA鎖長: 13,164 Mb
ゲノム被服率: 4.3倍

・カンキイザルBACライブラリー

クローン数: 201,276クローン
平均インサートサイズ: 124 Kb
総DNA鎖長: 24,743 Mb
ゲノム被服率: 8.5倍

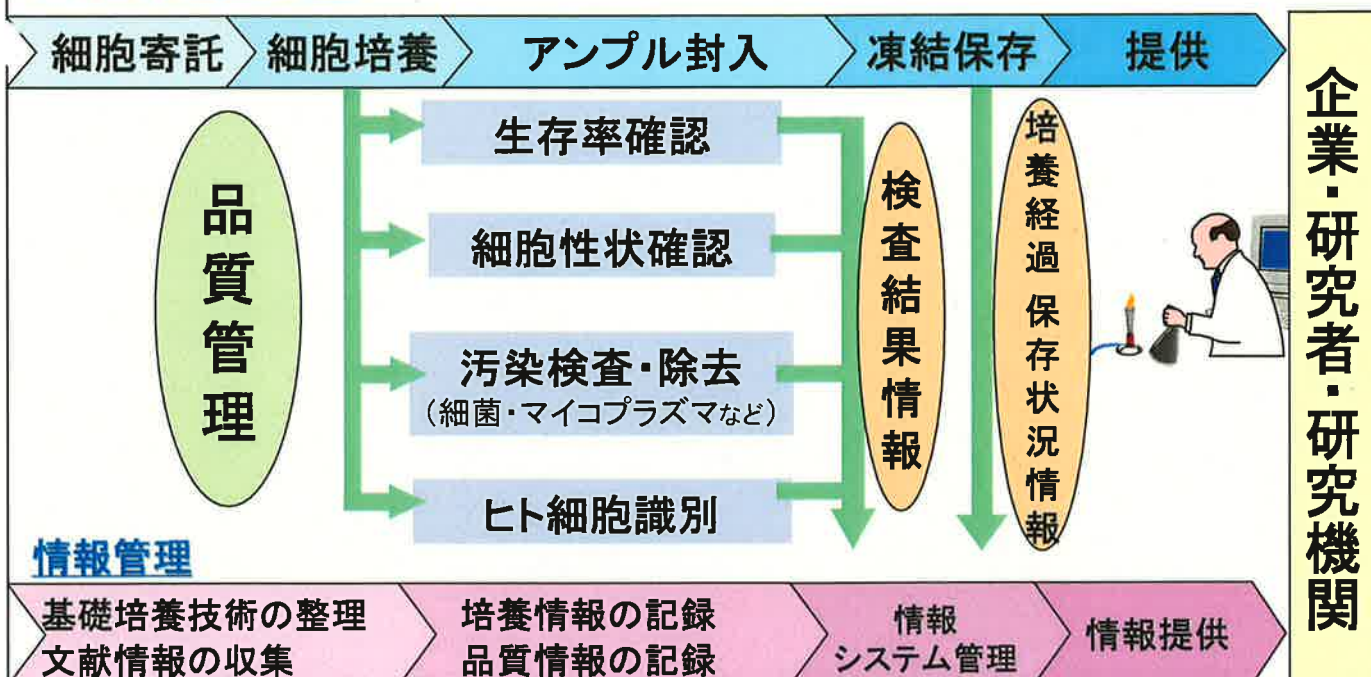


公開遺伝子情報データベースの運用

細胞バンクの概要

＜研究基盤を担う高品質なヒト由来培養細胞を収集・保存・提供＞

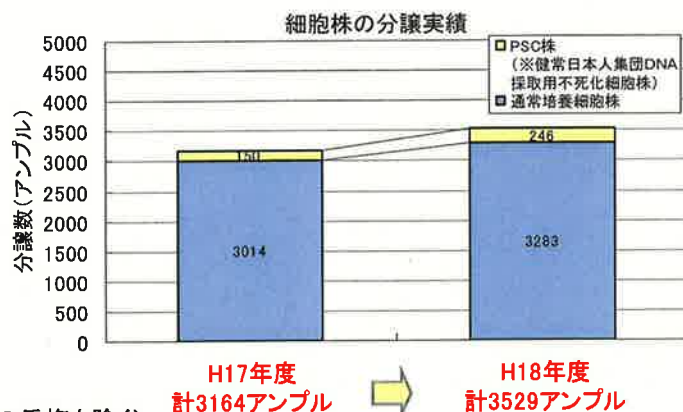
細胞培養・保存管理



細胞資源の収集・供給、各種サービスの実施

○細胞の収集・分譲実績

- ・新規細胞資源の収集
2074種の細胞の寄託受入
(うち1999種は、「高発がん性遺伝病患者
由来細胞コレクション」の一括寄託)
- ・細胞資源の分譲
3529アンプルを分譲(右図)



○OHP等での情報提供

- ・アクセス数 24,380回 (同一日同一IPからの重複を除く)
- ・メールマガジンの発行
- ・画像データ、動画データの積極活用(18年度追加分)
動画(細胞増殖、形態) 35本
静止画(細胞形態、染色体) 613枚



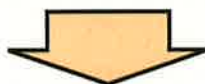
ホームページによる各種情報発信

○各種受託サービスの実施

- ・マイコプラズマ受託検査 ……16件
- ・細胞の保護預り ……64件
- ・細胞クロスコンタミネーション検査 ……実施体制を構築

ES細胞・体性幹細胞の品質評価法の開発

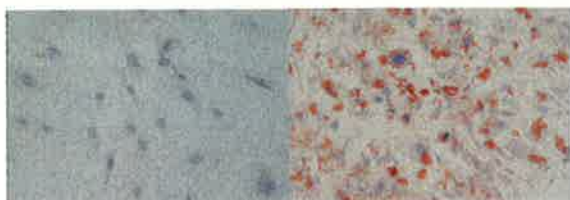
分化能(細胞機能)と細胞の安定性を経時的に解析し
培養細胞キャラクタライズ情報を付加するとともに品質向上を図る



細胞の標準化情報の提供により研究の質の向上に貢献。

継時的な分化能評価と安定性評価(特に染色体解析)による
品質評価法の開発とデータベース化

再生医療研究に用いられる細胞の品質向上を目指してDB化

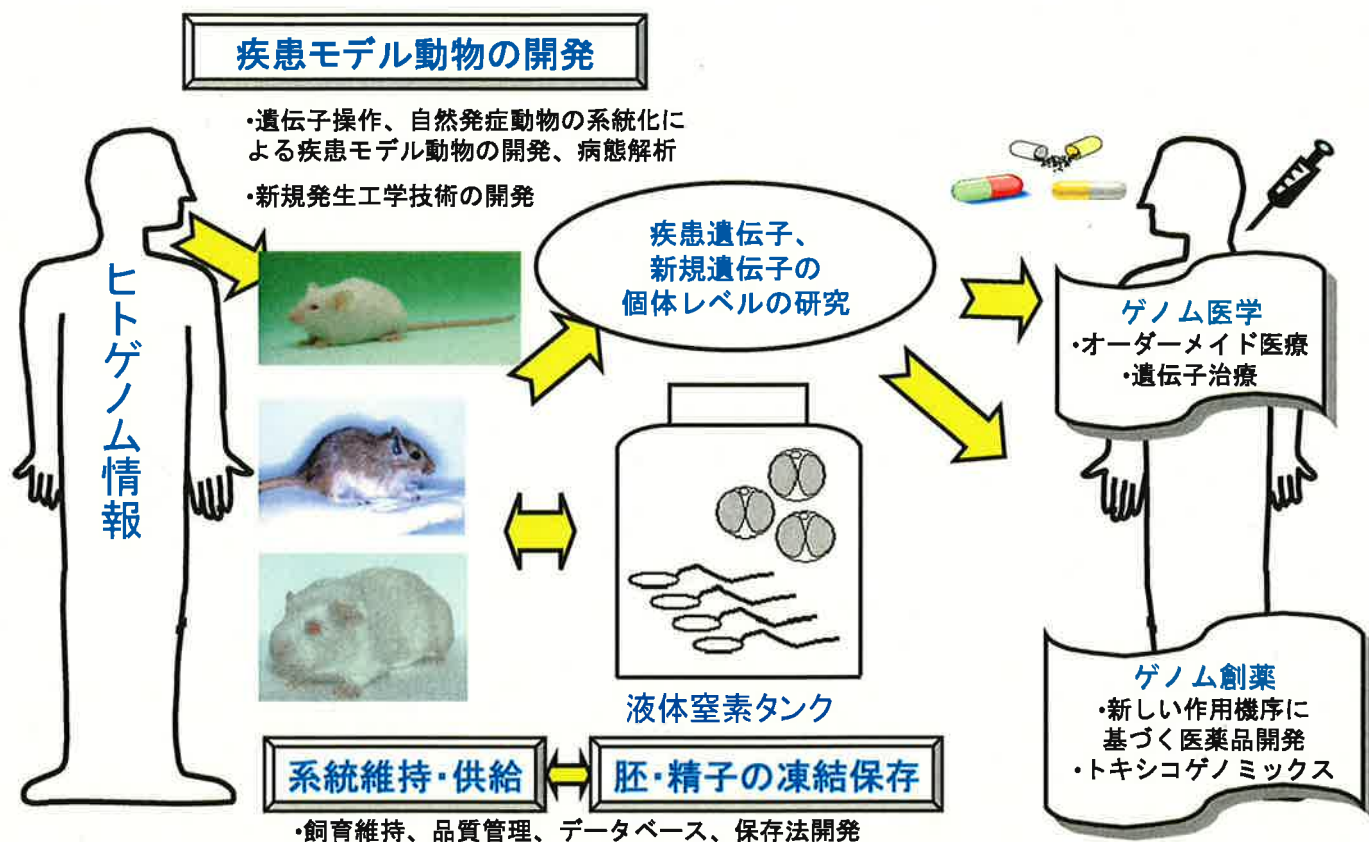


脂肪細胞への分化



マルチカラーFISH
による染色体解析

再生医療研究に用いられる細胞の品質評価方法の開発



61

小動物資源の収集・供給、各種サービスの実施

成果

①分譲可能系統数

2006年11月バンク開始	19系統
2007年3月現在	22系統

②寄託件数

寄託系統数 **34系統**

・資源化済み **5系統**

・資源化中 **29系統**

(生活習慣病モデル、白内障モデルなど)

③分譲件数(有償分) 2006年11月から2007年3月

マウス	19件 (5件分譲済み)
-----	---------------------

④分譲件数(無償分、分譲済み)

マウス(有償分譲開始前)	9件(内カナダ1件)
スナネズミ	1件
マストミス	1件(米国)

⑤実験動物サポートサービス

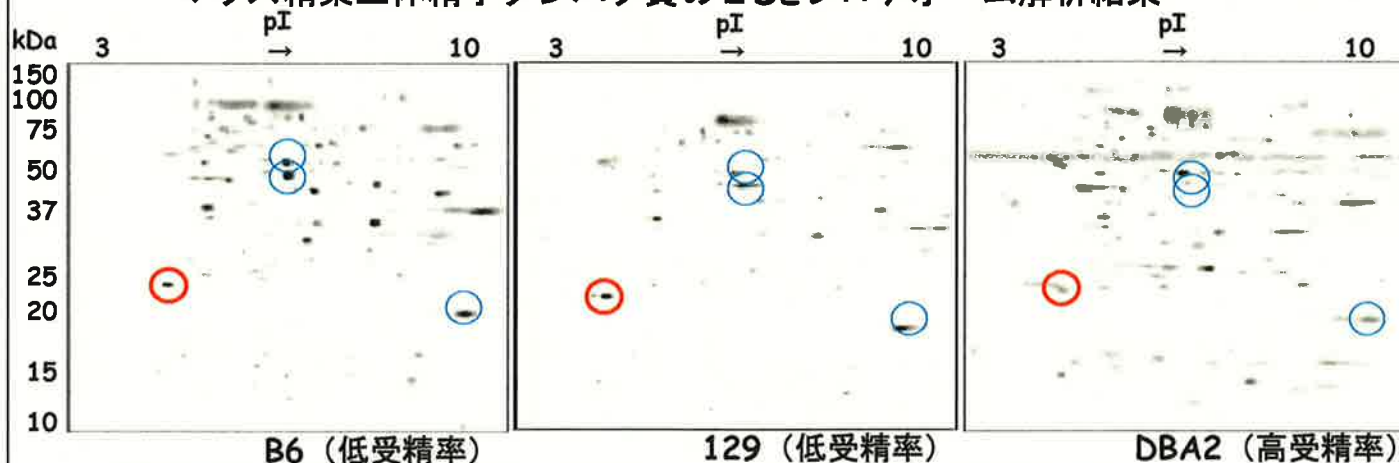
凍結胚・精子の保護預かりサービス...16ヶ年

凍結精子作製サービス... 6件

凍結精子→生体サービス... 2件

62

モデル動物作出の効率化のための関連技術の開発
 体外受精率の悪いマウス系統がいる→受精率に関与する蛋白を解析
 →体外受精系の改良へ
 マウス精巢上体精子タンパク質の2DEプロテオーム解析結果



○ PEBP1 (フォスファチジルエタノールアミン結合タンパク質1)

各系統マウス精子におけるPEBP1の発現量と局在



PEBP1が
 受精能獲得抑制因子の可能性。
 体外受精系の改良に利用可能。

疾患モデル動物の開発研究

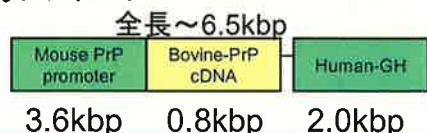
◎プリオン病モデル開発

➢ 食の安心・安全のためのBSEプリオン高感度バイオアッセイ系としての
 モデル動物開発が必要

ウシプリオンの中枢神経系での発現が高いモデルマウスが必要
 (BSEウシ試料接種時の潜伏期の短縮)

マウスプリオンプロモーターを利用した
 ウシプリオン発現モデルマウスを作成

マウスプリオンプロモーター/ウシPrP
 トランスジーン



TGマウス作成

2匹のTG陽性個体(ファウンダー)を得た。ただし、1匹はプロモーター領域欠落の可能性あり。現在、系統化中。

今後:

プリオンノックアウトマウスと交配し、ウシプリオン単独発現TGマウスを作製
 BSE乳剤の接種試験など、異常プリオンバイオアッセイ系として応用

(共同研究先: 国立感染症研究所)

2. (3) 薬用植物

(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

- ・約4000系統の植物を栽培・維持し、栽培植物から561点の種子を採取するとともに、野生植物の種子550点を採取・調製した。
- ・種子交換により、シシウド属3種8点、サイシン属4種20点、ベニバナ属1種17点、センナ属2種9点等を含む401点を収集・保存した。
- ・薬用植物データベース72品目について、生育特性並びに生薬に関するデータを作成するとともに、画像データの収集を行った。
- ・大学、公的研究機関等に対し、種子173点、植物体240点、標本53点、分析用サンプル等206点を供給した。

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

- ・パキスタン、ミャンマー、ペルーの薬用植物エキス69種の抗リーシュマニアスクリーニングを行い、3種に強い活性を見出した。

65

薬用植物資源研究センター

概要

北海道研究部

筑波研究部

和歌山研究部

種子島研究部

薬用植物：医薬品及びその原料、健康食品等として重要

栽培技術の確立と野生薬用植物の栽培化

新品種等の育成・作出

薬用植物資源の量的確保

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

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

医薬品等の開発など
薬用植物資源の活用

66

薬用植物資源の収集・維持管理に関する業績

●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1,111点
(栽培種子:561点, 野生種子:550点)の種子を採取・調製した

- ◆北海道研究部 270点(野生:100、栽培:170)
- ◆筑波研究部 370点(野生:200、栽培:168、温室:2)
- ◆和歌山研究部 146点(野生: 30、栽培種:116)
- ◆種子島研究部 325点(野生:200、栽培:120、温室:5)

●種子交換による薬用植物種子の収集

種子交換により、シンウド属3種8点、サイシン属4種20点、ベニバナ属1種17点
センナ属2種9点等を含む401点を収集した

●種子交換以外での植物の収集

植物体として149点、種子として167点を導入した

薬用植物資源の提供実績

平成18年度種子交換業務の実績

- 種子交換目録(Index Seminum 2005)に基づく種子の請求数3,228点、内
3,163点(124機関)の種子を提供。
- 種子交換目録(Index Seminum 2006)を、419機関(63ヶ国)に送付。

種子交換以外での薬用植物資源提供実績

- 大学、公的研究機関等に対して、種子173点、植物体240点、標本53点、
分析用サンプル206点を提供した。

	大学	企業	公立研究機関	その他	合計
種子	101	28	23	21	173
植物体	127	66	24	23	240
(植物個体数)	(510)	(3,414)	(141)	(111)	(4,176)
標本(押し葉, 生薬)	4	24	25	0	53
分析・活性測定サンプル	74	122	10	0	206
合計	306	240	82	44	672

* 提供資源を用いた平成18年度の学会発表(共同研究者となっているもの):8件

薬用植物の大規模機械化栽培技術の確立

既存の農業機械を利用した作業の機械化による薬用植物栽培コストの削減

4条式シーダーによる播種



モッコウの収穫の機械化並びに収穫・乾燥条件の検討

パイプロルートデガーによる根の収穫



表1 シーダー播種栽培、2年生春収穫におけるモッコウの収量

畦NO.	収穫個体数			平均株間 cm	収量(乾燥物) **			
	畝10m当り本数 本/10m	畝50m当り本数*	本/50m		畝10m当り重量 kg/10m	畝50m当り重量 kg/50m	個体重量 g/plant	10a換算収量 kg/10a
6	48.5 ± 15.0		242.7	20.6	0.77 ± 0.3	3.851	15.9	123.2
7	54.9 ± 23.0		274.6	18.2	1.087 ± 0.4	5.437	19.8	174.0
AV	51.7		258.7	19.4	0.93	4.64	17.8	148.6
SD	4.5		22.6	1.7	0.2	1.1	2.8	35.9

収量が約6倍に増加

表2 シーダー播種栽培、2年生秋収穫におけるモッコウの収量

畦NO.	収穫個体数			平均株間 cm	収量(乾燥物) **			
	畝10m当り本数 本/10m	畝50m当り本数*	本/50m		畝10m当り重量 kg/10m	畝50m当り重量 kg/50m	個体重量 g/plant	10a換算収量 kg/10a
8	59.3 ± 23.3		296.3	16.9	6.225 ± 1.6	31.12	105.0	995.8
9	63.6 ± 8.1		318.0	15.7	5.822 ± 0.4	29.11	91.5	931.5
10	53.9 ± 13.7		269.7	18.5	5.144 ± 0.9	25.72	95.4	823.0
AV	58.9		294.7	17.0	5.73	28.65	97.3	916.8
SD	4.9		24.2	1.4	0.5	2.7	7.0	87.3

69

抗リーシュマニア活性スクリーニング

	現地名または部位	学名	科名	MLC(ug/mL)
1	Tukhm-e-Kasni	Cichorium intybus Linn.	Compositae	400
2	Chaksu	Cassia absus Aubl.	Leguminosae	400
3	Dhamah	Fagonia arabica Linn.	Zygophyllaceae	>400
4	Karru	Picrorhiza kurroa Royle ex Benth.	Scrophulariaceae	>400
5	Kubazi	Malva sylvestris Linn.	Malvaceae	>400
6	Majeeth	Rubia cordifolia Hochst. ex A. Rich.	Rubiaceae	400
7	Bahman safed	Centaurea behen Linn.	Compositae	>400
8	Bakin	Melia azadarach Linn.	Meliaceae	>400
9	Behera	Terminalia bellerica Roxb.	Combretaceae	400
10	Bel phal	Aegle marmelos (L.) Correa	Najadaceae	>400
11	Mako	Solanum nigrum Acerb. ex Dum.	Solanaceae	>400
12	Mamikh	Paeonia emodi Wall.	Paeoniaceae	>400
13	Mandi boti	Sphaeranthus indicus Linn.	Compositae	12.5
14	Mocharis	Bombax malabaricum DC.	Bombacaceae	>400
15	Musli safed	Chlorophytum arundinaceum Baker.	Anthericaceae	>400

平成18年度スクリーニング数

パキスタン産生薬 42種類

ミャンマー産生薬 24種類

ペルー産生薬 2種類

ラオス産生薬 1種類

合計 69種類

結果

MLC (Minimum Lethal Concentration)

12.5 μ g/ml 1種類50 μ g/ml 2種類100 μ g/ml 1種類200 μ g/ml 2種類

2. (5) 霊長類

(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

- ・性周期に応じた交配方式を適用するなど繁殖効率の向上を図り、582頭の繁殖母群を維持しつつ、244頭の新生ザルを生産した。
- ・ワクチン国家検定用、共同利用施設の研究用等として、204頭を供給した。
- ・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。

② 医科学研究用霊長類リソースの開発・整備

- ・C型肝炎ウイルス(HCV)に近縁なGBV-Bをタマリンに感染させる感染モデルについて、再現性、ウイルス定量法、評価マーカー、病理解析技術等の基盤評価技術を確認した。
- ・BSEウシ脳乳剤を脳内接種したカニクイザルが接種後26～30ヶ月で発症し、BSE発症に伴う神経生理・行動・高次脳機能の変化を生じることを明らかにした。

71

概要

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

対象とする二種類のリソース

基盤的リソース

汎用性、多目的、高品質

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



動物福祉への配慮

戦略的リソース

使途限定、付加価値

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

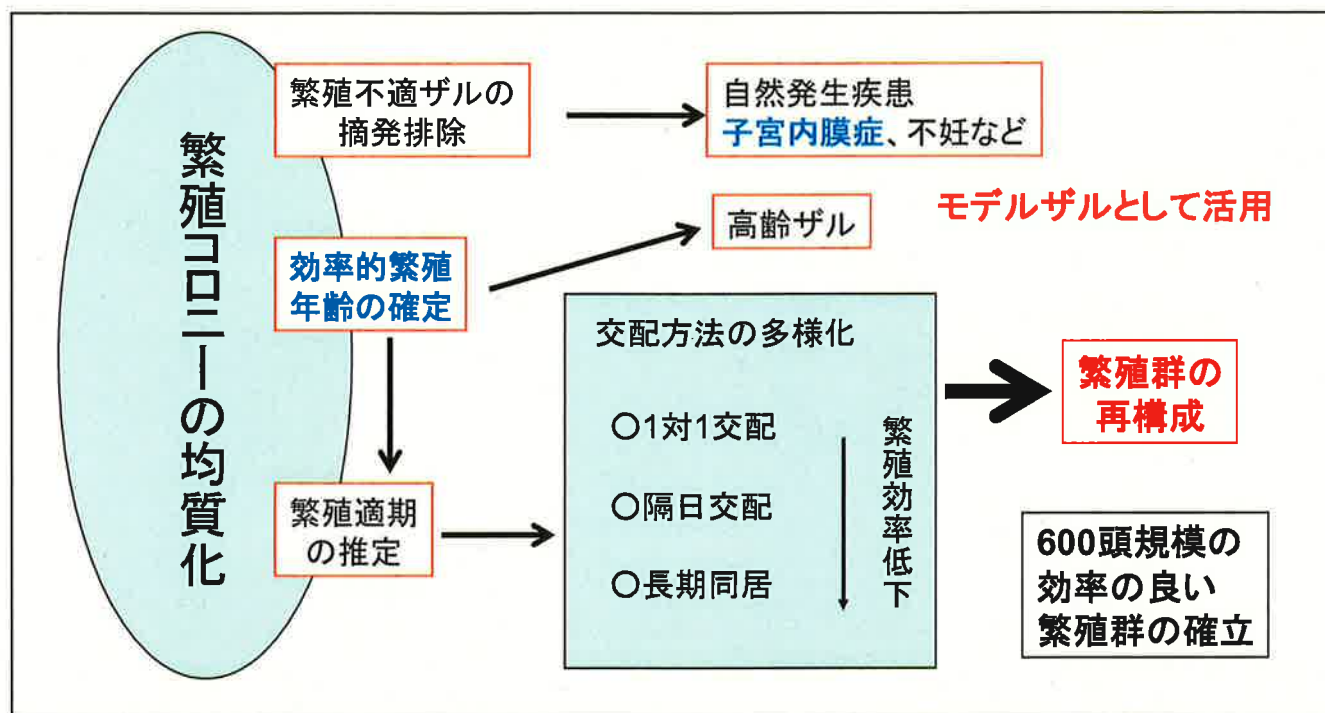
- ・感染症、神経疾患、循環器疾患など

基盤技術と情報の提供

- ・検査技術、解析技術、データベース



72



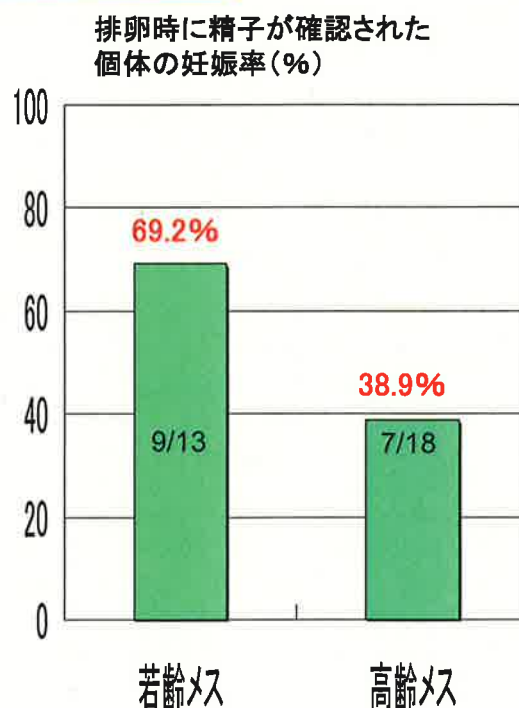
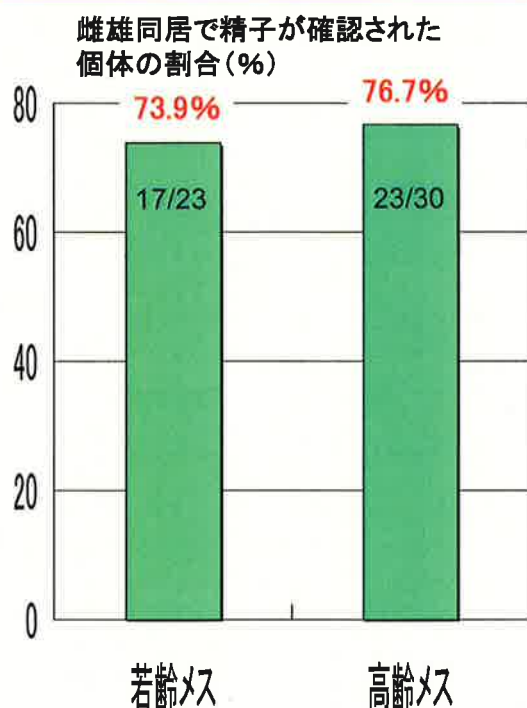
73

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
繁殖年齢による妊娠効率

カニクイザルは

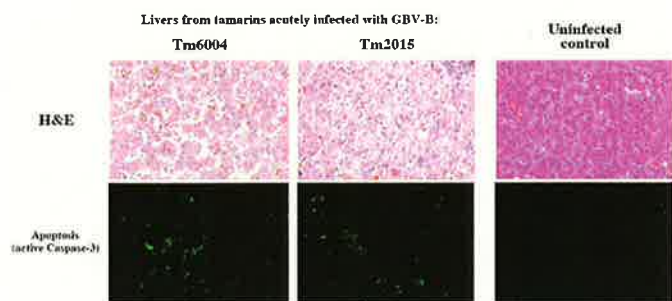
- ・排卵周期に関係なく交尾する
- ・排卵時に交尾が確認された個体の7割(若齡群)が妊娠する

若齡群: 5-10歳令
高齡群: 16-23歳令
精子: 腔内に綿棒を挿入して確認
排卵: 血中E2値の動態から判断

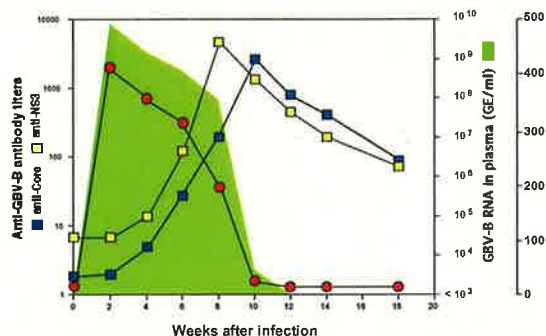


74

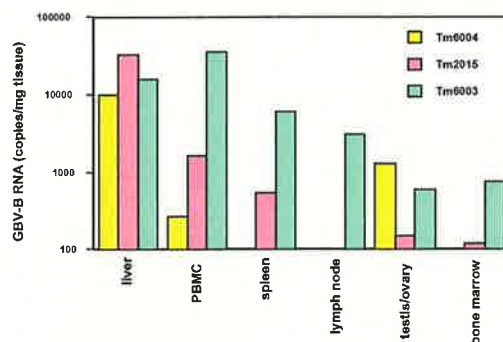
霊長類感染モデル開発(C型肝炎モデル)



GBV-B感染初期におけるタマリン肝臓病理像



GBV-B感染初期における血中ウイルス価、ALT値、抗体価の推移



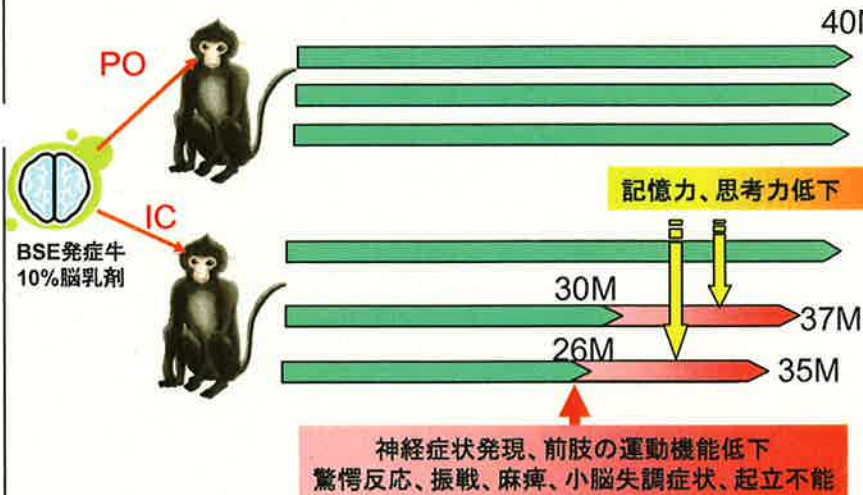
GBV-B感染初期のタマリン組織中ウイルスゲノムRNA分布



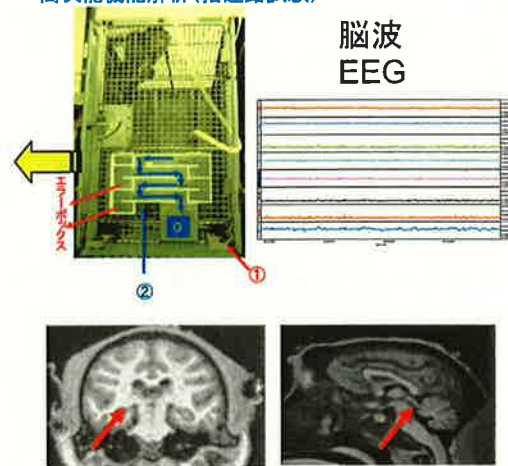
GBV-B感染初期のタマリン組織中ウイルス複製中間体(negative鎖)RNAの検出

HCVに最も近縁なサル肝炎ウイルスであるGBV-Bのタマリン感染初期におけるウイルス増殖動態や生体内分布、免疫応答等多角的見地から病態解析するための技術を確認した

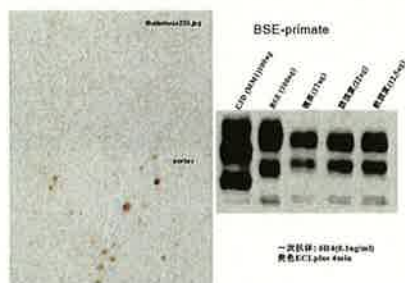
霊長類感染モデル開発(BSE発症(vCJD)モデル)



運動機能解析(アップルテスト)
高次脳機能解析(指迷路試験)



MRI



BSE プリオン接種サルのPrPScの分布(WB)

	#7	#10	#7	#10
中枢神経系			リンパ系組織	
脳	+++	+++	胸腺	—
脊髄	+++	+++	脾臓	—
視神経	+++	++	副腎	—
末梢神経系			扁桃	—
網膜	+++	+++	扁桃嚢嚢	—
三叉神経	++	+	リンパ節	—
迷走神経	+	—	頸下リンパ	+
正中神経	+	N.D.	腋門リンパ	—
肋間神経	+	N.D.	腋門リンパ	—
交感神経	+	N.D.	腸間膜リンパ	—
腹腔神経叢	+	—	鼠径リンパ	—
座骨神経	+	—		

サル類のBSE感染・発症モデルを開発し、発症に伴う神経機能、行動機能、高次脳機能の変化を明らかにすることにより、ヒトにおけるvCJDの早期診断法、新規治療・予防法の開発および臓器移植、輸血等生物製剤由来医原性感染のリスク評価に寄与する

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
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

研究開発振興の各事業

● 基礎研究推進事業

大学や研究機関等で生み出された成果を、製薬企業等による医薬品・医療機器の開発につなげる実用化に向けた研究を実施。近い将来に医薬品・医療機器の開発につながる可能性の高いプロジェクトを採択・実施。

● 実用化研究支援事業

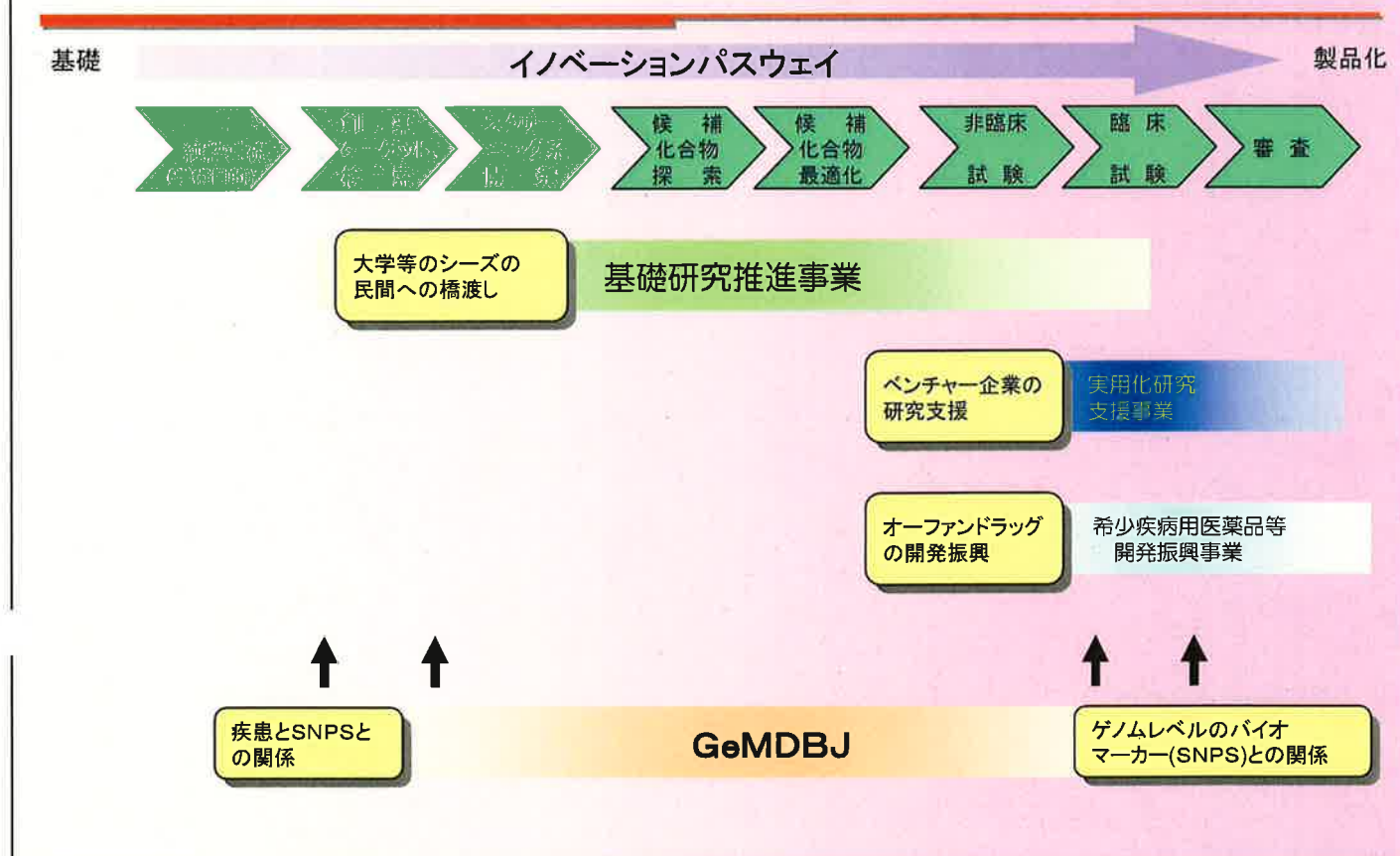
基礎的研究推進事業よりもさらに実用化段階の研究を実施。専ら「死の谷」にあるベンチャー企業が対象。

● 希少疾病用医薬品等開発振興事業

*オーファンドラッグ・オーファンデバイス(希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器)の研究開発を促進するため、助成金交付、指導・助言等を実施。

※ 患者数が少ないものの、医療上の必要性が高いものについて薬事法に基づき厚生労働大臣が指定。

各事業の趣旨・目的



1. 国民の治療上の要請に即した研究開発の振興[適切な案件の採択]

①有望案件の発掘

- ・技術マップや知財マップを充実し、活用。
- ・新興株式市場の上場審査部門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

- ・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し、新規採択。
(基礎研究事業 33件 実用化研究支援事業 4件)
- ・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。

2. 知的財産の創出及び製品化の促進

①プログラムオフィサー制度の実施

- ・研究経験を有する専門家による実地調査(46カ所)、書面指導(4カ所)、研究進捗管理。

②政策目的の実現に適した評価手法の確立

- ・保健医療への貢献度、独創性等の項目による定量的指標を用いた評価を実施。
- ・申請書類による評価だけでなく面接審査を実施。

③外部評価者の活用等による実効性のある評価の実施

- ・基礎的研究、実用化研究について、あらかじめ公募すべきテーマを公表。
- ・先端技術に精通した専門家による一次評価と外部有識者の委員会による二段階評価を実施。
- ・助成企業に実地調査(13社)や助成終了後の進捗状況についての報告(9社)を実施。
- ・基礎的評価委員会により、中間評価(8課題)、年次評価(29課題)、終了時評価(16課題)を実施。

81

④バイ・ドール方式による研究成果の活用

- ・バイ・ドール条項を適用した研究契約の締結。(基礎研究:172機関、実用化研究:12社)
- ・実用化の可能性を重視した案件採択を実施。

⑤研究成果等の公表

- ・新規採択37件(基礎的研究33件、実用化研究4件)の研究概要をホームページに掲載。
- ・研究成果報告書を作成、18年12月に、大阪で成果発表会(シンポジウム)を開催。

82

平成18年度基礎研究推進事業重点課題

- 論理的創薬（in silico創薬）技術を活用した効率的な創薬手法の確立に向けた医薬品の開発

5 課題

- 循環器疾患に対する自動診断・治療機器の開発、微小癌を検出する高解像度画像診断機器の開発等の研究

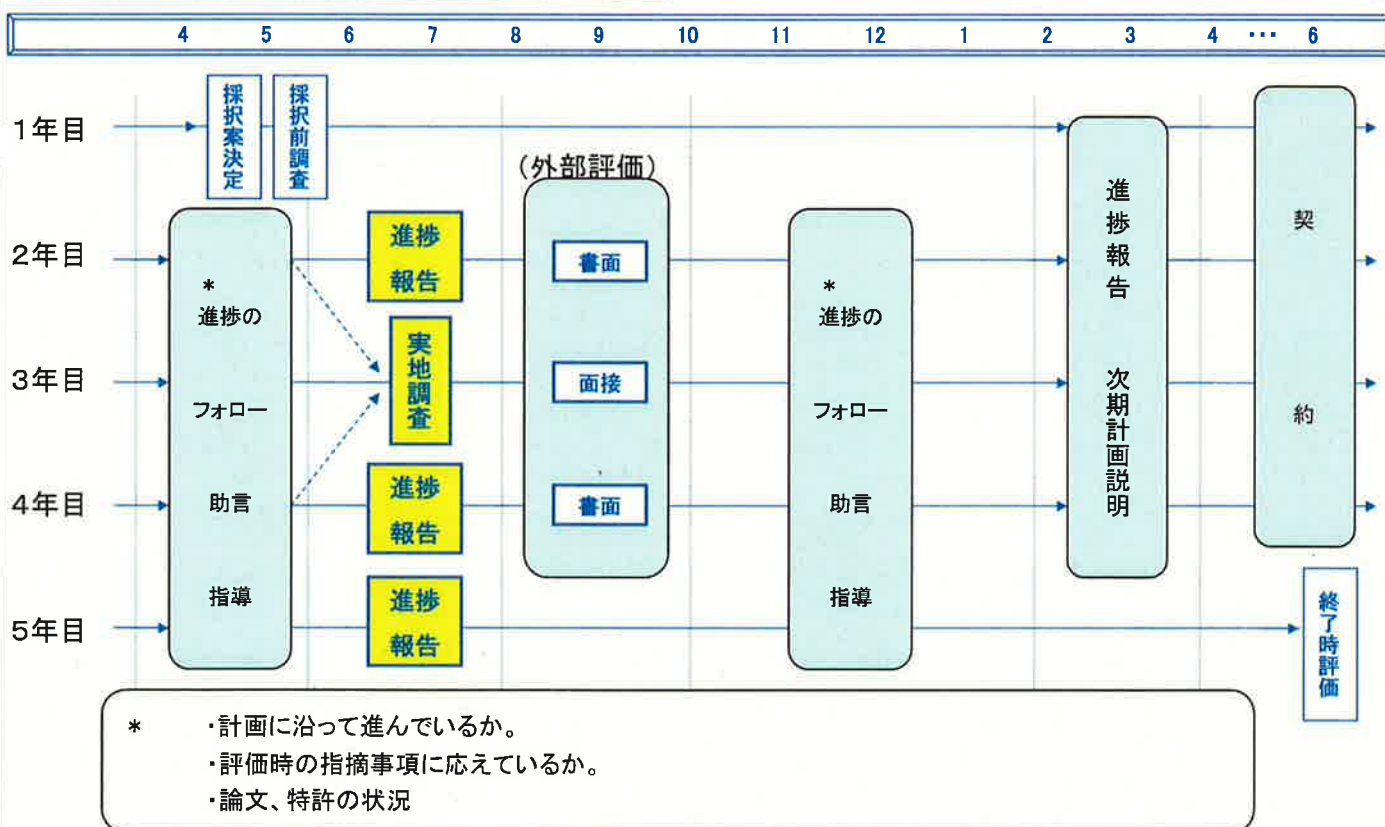
5 課題

- 独創的な発想に基づく創薬プロセスに関して、若手研究者（＊ 37歳以下）が単独で行う研究
＊ 平成18年4月1日現在で満37歳以下の者（昭和44年4月2日以降に生まれた者）

6 課題

83

プロジェクトの進行管理

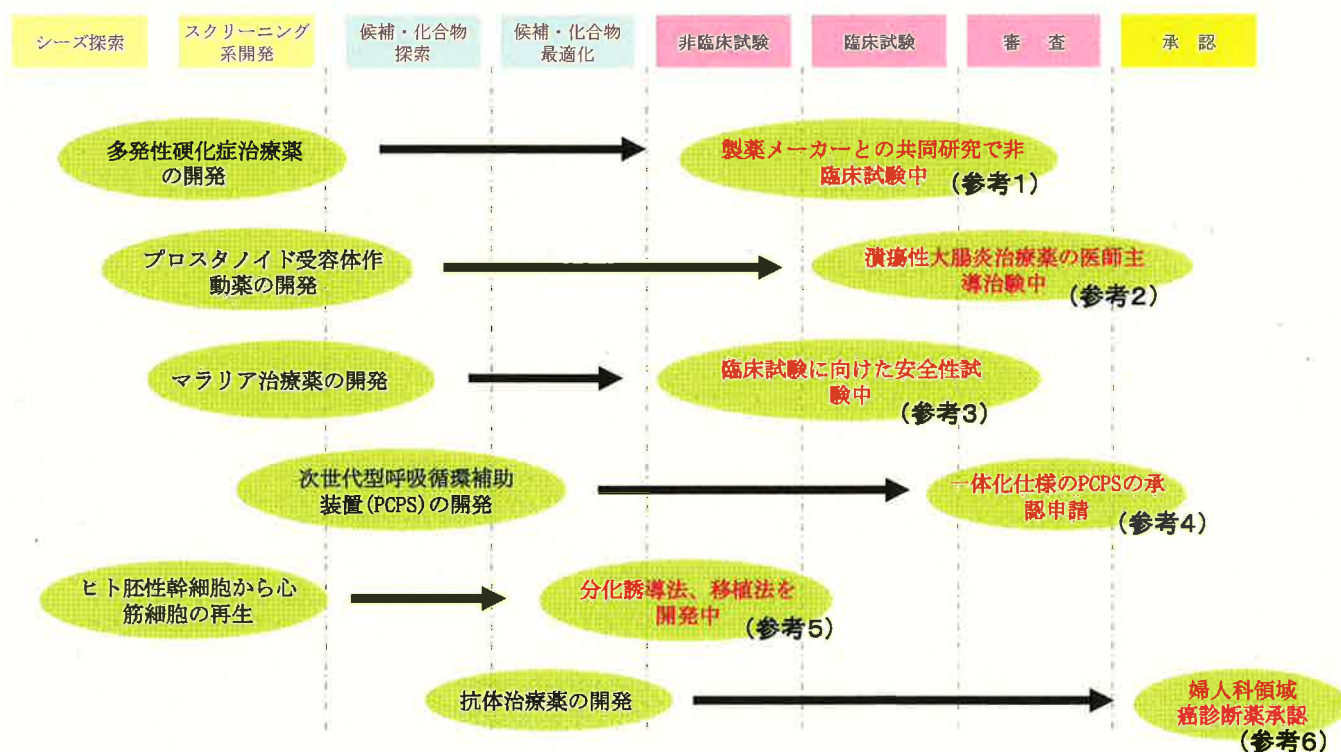


84

基礎研究推進事業の成果

- 「採択課題1件当たりの査読付論文数(謝辞有りに限る。)」を「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」(中期計画) 3.1%増
- 「採択課題1件当たりの特許出願件数」を「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」(中期計画) 38.6%増
- 医薬品等の開発に向けた研究開発段階の着実な進捗

医薬品等開発に向けた進捗状況（基礎研究推進事業）



現在候補物質をスクーリング中の薬剤

- がん
- 動脈硬化
- アルツハイマー病、その他神経疾患
- 糖尿病、糖尿病性腎炎
- アレルギー
- その他、わが国の保健医療上重要な疾病医薬品の候補物質
- 昨年からは医療機器の開発プロジェクトを複数設定

87

糖尿病、ガン、心疾患等に対する薬剤候補物質の探索(例)1

糖尿病性腎症 東海大学総合医学研究科 教授 宮田敏男	• 高血糖に伴い形成されるカルボニル化合物が、蛋白を修飾するのを防ぐ薬剤を探索。 • 製薬メーカーと共同で、ヒット化合物(R147176, R165270, R21071)を見出し、現在構造を最適化中。
動脈硬化性疾患 名古屋大学大学院医学系研究科 教授 貝瀬弘三	• Rho-キナーゼが動脈硬化の進展や狭心症の際の冠動脈の攣縮に関わることを明らかにし、企業と共同でRho-キナーゼ阻害薬を探索。 • その結果、効果確認された、リード化合物とした。 • 今後、動物実験で効果を検証する。
動脈硬化予防・治療薬 名古屋市立大学大学院医学研究科教授 横山信治	• HDLを構成する蛋白質であるABCA1を増加させることにより、HDLを上昇させる医薬品を開発。 • ある種の化合物につき、動物実験においてHDL上昇と大動脈へ脂肪沈着を抑制する効果が確認された。今後これをリード化合物として最適化。
がんの浸潤・転移抑制薬 国立がんセンター研究所プロジェクトリーダー 村上善則	• がん細胞表面の接着分子を標的とし、浸潤・転移を抑制する医薬品を開発する。 • 現在までにin vitroで細胞浸潤を抑制する数種のリード化合物を得ており、今後最適化を目指す。
白血病治療薬 名古屋大学大学院医学系研究科教授 直江知樹	• 細胞増殖に関わるチロシンキナーゼの変異体(変異チロシンキナーゼ)は、急性骨髄性白血病の30%に認められ、発症・進展に関与。 • 製薬メーカーと共同で、変異チロシンキナーゼに対する阻害物質(A13)を開発した。 • 動物実験により安全性や効果が確認されたので、候補物質とし今後治験に向けて準備を進める。
免疫寛容を解除する新たな抗ガン剤 京都大学大学院医学研究科教授 本庶佑	• 免疫療法の難点である免疫寛容を解除する医薬品を製薬メーカーと共同で開発する。 • がん細胞表面の受容体(PD-1)に対する抗体薬は、動物実験で効果確認。今後治験へ。さらに低分子化合物の探索を進める。

88

糖尿病、ガン、心疾患等に対する薬剤候補物質の探索(例)2

心筋細胞の再生と移植 慶応義塾大学医学部 教授 福田恵一	- 研究者が発見したNoggin蛋白を用い、ES細胞を効率よく心筋細胞に分化させることを通じ、細胞移植再生療法の開発を目指す。 - 本年1月文科省倫理委員会でヒトES細胞を用いる実験が承認され、心筋分化に成功した。今後分化率の向上を図る。
次世代型循環補助装置 国立循環器病センター研究所部長 妙中義之	- 小型化され抗血栓性、耐久性に優れたPCPS(経皮的心肺補助)装置は既に承認申請の準備に入っている。 - 従来よりも小型、抗血栓性、耐久性、抗感染性を高めた次世代型体内埋込式空気駆動システムは、構造最適化中。共同研究の企業を探している。
循環器関連たんぱく質・ペプチドを標的とした創薬 国立循環器病センター研究所副所長 寒川賢治	- 新規循環調節ペプチド及び循環器関連たんぱく質の同定・機能解析と、創薬シーズの開発に関する研究。 - 既に、これらペプチドやたんぱく質を検索するシステムを確立しており、今後探索を進める。
アルツハイマー病治療薬 大阪大学大学院医学系研究科教授 武田雅俊	- アルツハイマー病に関わると考えられるγセクレターゼの阻害薬をメーカーと共同で開発する。 - 従来、こうした阻害薬は他方でNotchシグナル伝達阻害の副作用の問題があったが、有望なヒット化合物Xが見つかった。
抗リウマチ薬 マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 教授 中島利博	- 研究者が発見した膜蛋白質「シノビオリン」の活性阻害薬を探索。 数種類のリード化合物(LS101, LS102)が得られており、関節炎モデルマウスにおいて効果を確認。今後構造の最適化を実施。

89

実用化研究支援事業 平成18年度新規採択プロジェクト

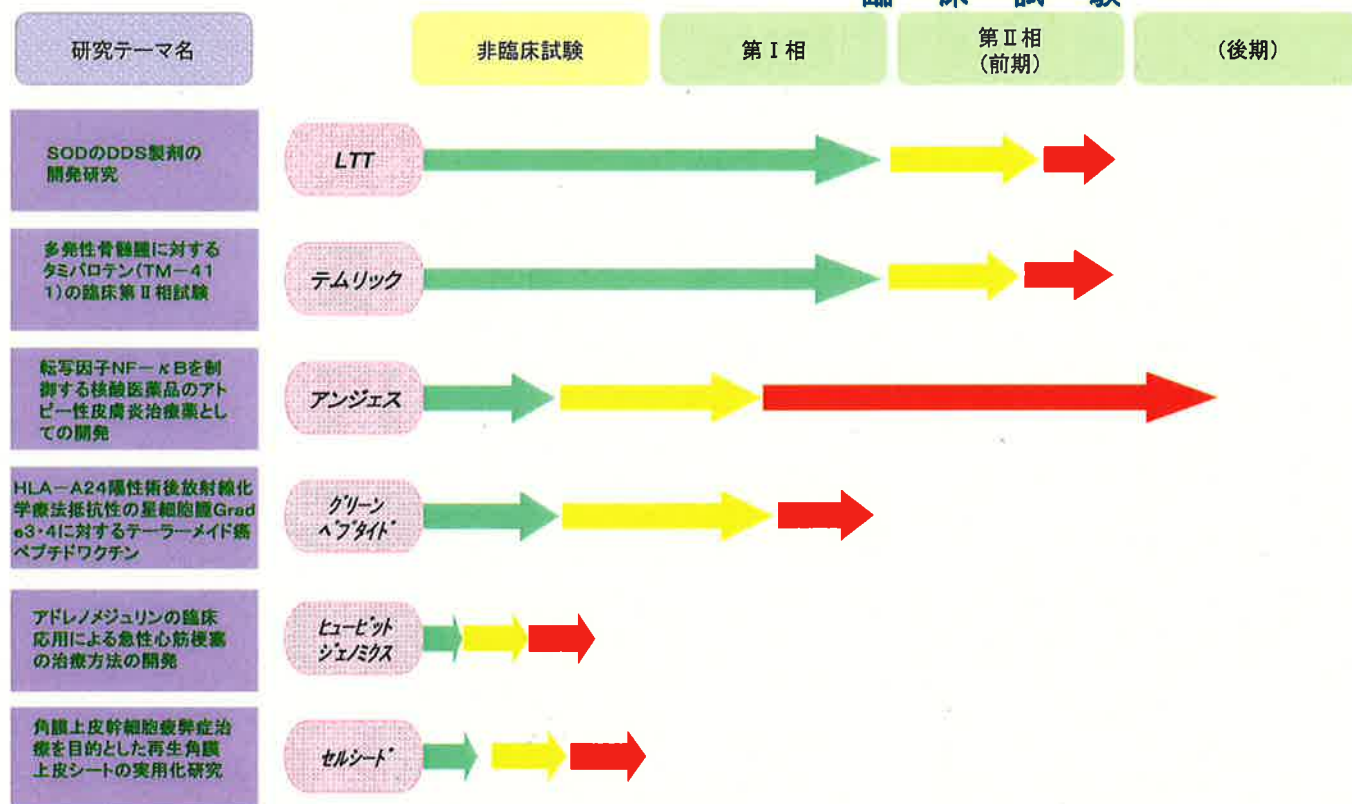
4課題: 4億円

研究テーマ名	企業名
理論的分子設計に基づく難治性肺疾患治療薬の開発	株式会社医薬分子設計研究所
高リン血症治療薬の開発	株式会社ジェイファーマ
新規プラチナ系高分子ナノ粒子製剤の固形がん治療薬としての開発	ナノキャリア株式会社
インクジェット粉末積層造形による移植用カスタムメイド人工骨の製作技術開発	株式会社ネクスト

90

実用化研究支援事業採択案件の現状 1

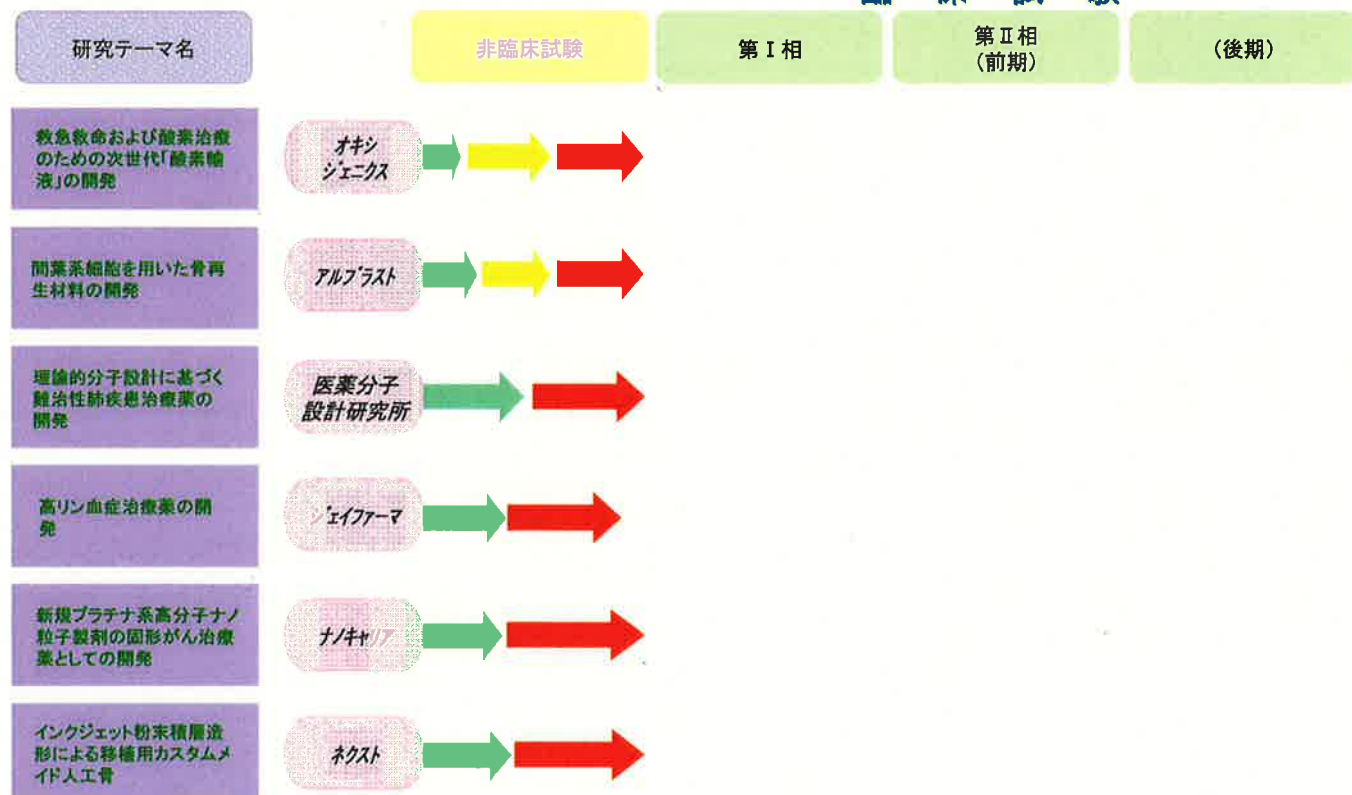
臨床試験



91

実用化研究支援事業採択案件の現状 2

臨床試験



92

オーファン助成金交付後の開発状況

平成19年3月31日現在

助成金交付後の開発状況

助成品目総数	124
これまでに承認された品目数	73
開発中	25

93

オーファン助成金交付後の開発状況

平成18年度承認医薬品一覧

医薬品名(販売名)	効能効果	企業名
インターフェロン β -1a (アボネックス筋注用シリンジ)	多発性硬化症の再発予防	バイオジェン・アイデックジャパン株)
OPC-31260(フィズリン錠)	異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善	大塚製薬株)
ブスルファン(ブスルフェクス点滴静注用)	同種造血幹細胞移植の前治療等	麒麟麦酒株)
α -ガラクトシダーゼA(レプレガル点滴静注用)	ファブリー病	大日本住友製薬(株)
α -L-イゾロニダーゼ(アウドラザイム点滴静注用)	ムコ多糖症Ⅰ型	ジェンザイム・ジャパン株)
遺伝子組換えヒト成長ホルモン受容体拮抗たん白 (ベグビソマント)(ソマバート皮下注用)	先端巨大症	ファイザー株)
モダフィニル(モディオダール錠)	ナルコレプシー	アルフレッサ ファーマ株)
バクロフェン(ギャバロン髄注)	脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺	第一三共株)
タクロリムス水和物(プログラフカプセル)	ループス腎炎	アステラス製薬株)
塩酸アミオダロン(アンカロン注)	生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍	サノフィ・アベンティス株) 大正・サノフィ・サンテラボ製薬株)

94

3. 利用しやすい資金の提供

- ① ホームページに基礎研究及び実用化研究の応募書類の書式を掲載。
- ② 中間報告・年次報告・契約締結の際の電子ファイル提出を実施。
- 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、採択決定までの期間を短縮。
- ④ 基礎研究及び実用化研究の新規課題(37件)の決定についてホームページに掲載。

95

利用しやすい資金の提供(サービスの向上)

- ・ 公募開始1ヶ月前の事前周知
(応募件数の推移)

年度	14	15	16	17	18(一次)	18(二次)
応募件数	94	129	106	161	158	98
採択件数	5	6	9	24	20	13

- ・ 審査の迅速化 中間計画の目標※を達成

※中間目標期間前の5年間の平均期間と比べて0.5ヶ月程度短縮。

- ・ 交付期間を早期化
- ・ 複数回申請、年度間繰り越しを実施
- ・ 電子システム化

ホームページに応募書類の書式を掲載、中間報告・年次報告・契約締結の際の電子ファイル提出等を実施。

4. 承継業務の適正な実施

- ①出資法人に対し、報告書やヒアリング等を行い現況を確認、管理コストの削減を図るよう指導する等、収益化を促した。
- ②成果管理委員による外部評価のとりまとめを行い、この結果を踏まえ、株式処分に関する18年度の方針を決定。
- ③18年9月及び19年3月に償還計画に沿った貸付金の回収を実施。

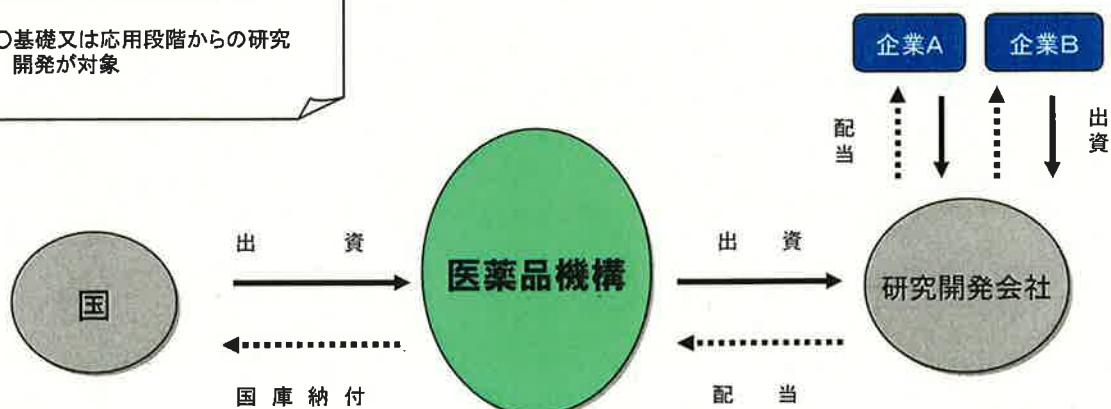
97

出資事業の概要

- 本事業は、昭和62年から開始され、民間との共同出資(総出資494億円、うち機構284億円)により、これまでに15の研究開発法人を設立。現在は、全ての法人について出資期間(研究期間)を終了し、成果管理会社に移行。平成15年度に廃止され、現在は承継業務とされている。

○2社以上の企業による出資

○基礎又は応用段階からの研究開発が対象



98

出資法人の清算等

内部評価及び外部評価の結果を踏まえ、出資法人の整理方針を決定。将来的に管理コストを上回る収益を上げる可能性のない法人は清算する。

① 内部評価

各社の財務状況・事業状況、研究成果の活用見通し・事業見通し、各社及び出資者の意向等を踏まえ、研究所において内部評価を実施。

② 外部評価

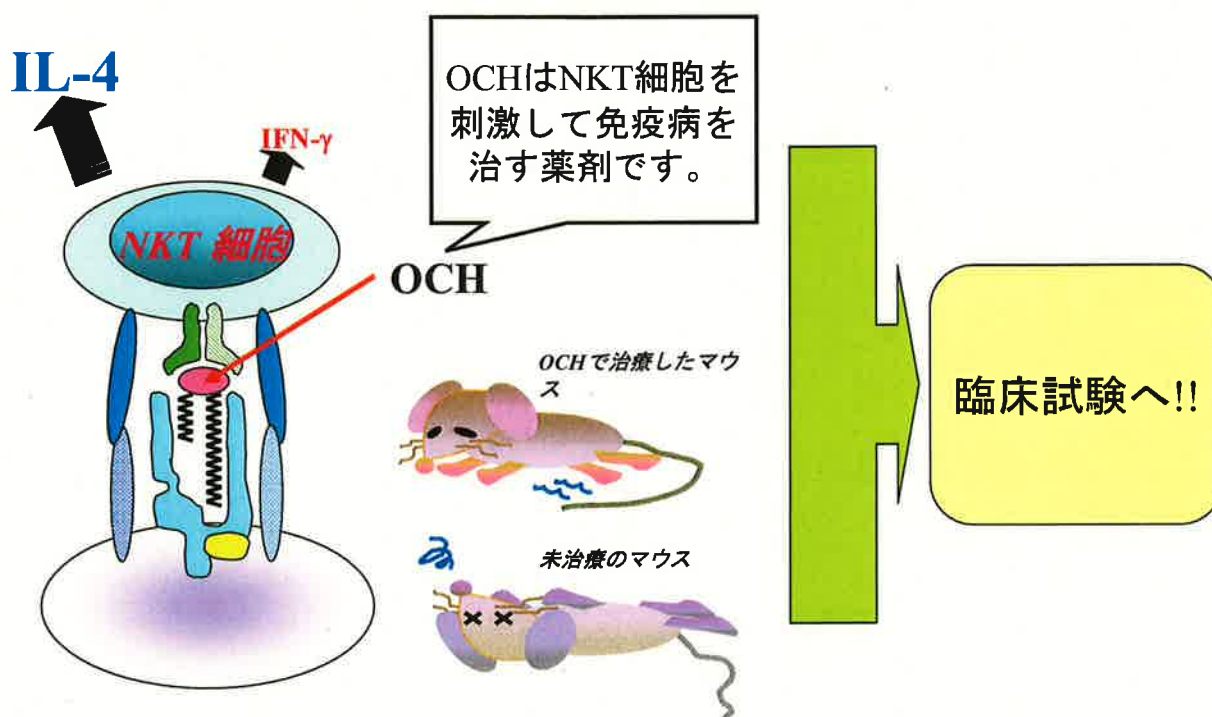
医薬品等技術、経営等の専門家により、外部評価を実施。内部評価の妥当性を検証。

18年度の方針： 存続7社のうち3社については、18年度は存続が妥当、4社については清算が妥当とする。

(参考1)

ID 02-5：自己免疫疾患に対するNKT細胞糖脂質リガンド療法の開発と実用化に関する研究

【研究概要】



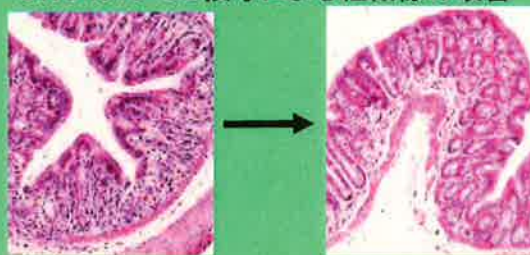
ID 03-3 : プロスタノイド受容体タイプ選択的作用薬のトランスレーショナルリサーチ

1. 炎症性腸疾患プロジェクト

EP4アゴニスト(ONO-4819・CD)は、潰瘍性大腸炎の病態モデルであるマウスの腸炎症に対し有効であった(右図)。

ONO-4819・CDを用いた潰瘍性大腸炎に対する治験は、京都大学医学部附属病院探索医療センターの支援のもと、医師主導治験(国内外未承認薬としては国内2例目)としてスタートした。

ONO4819・CD投与による組織像の改善



2. アレルギー疾患プロジェクト

マウスアレルギー喘息モデルを用いた解析から、PGD₂によるアレルギー炎症促進、PGE₂による抑制というプロスタノイドによる拮抗作用を明らかにした(右図)。

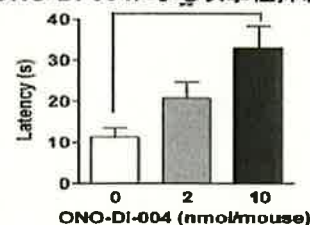
また、EP3アゴニスト(ONO-AE-248)が抗アレルギー作用を持つことを明らかにし、創薬の可能性を示した。



3. ストレス不応プロジェクト

マウスを用いたEP1の作用機序の解析から、EP1によるドーパミン神経系を介したストレスによる衝動行動の制御、およびEP1アゴニスト(ONO-DI-004)による衝動攻撃性の抑制(右図;攻撃までの潜時延長)について明らかにした。更に、臨床応用を目指し、化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、EP1アゴニスト候補化合物の選別を行った。

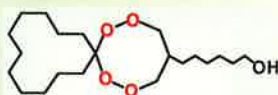
ONO-DI-004による攻撃性抑制



ID 04-9 : 新規抗マラリア薬の開発に関する研究

【研究概要】

抗マラリア候補化合物



N-251

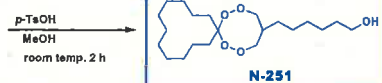
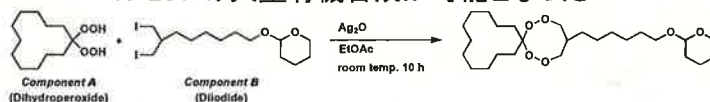
- ・ 安価
- ・ 有機合成品
- ・ 薬剤耐性にも有効
- ・ 低毒性

新規抗マラリア薬として
臨床開発する

- ・ 流行地のマラリア治療薬
- ・ マラリア予防薬

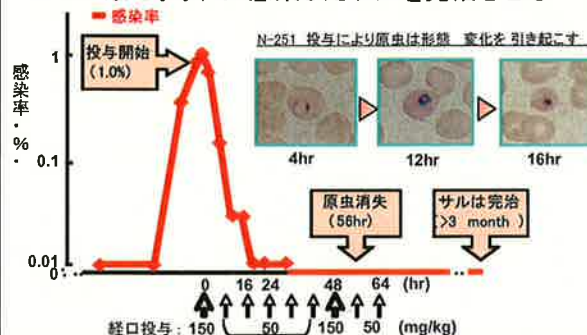
マラリアのコントロール

N-251 の大量有機合成が可能となった



- ・ 1回の反応で 100 g を合成可能
- ・ GMP 規格に適合した溶媒を使用

N-251はマラリアに感染したサルを完治させる

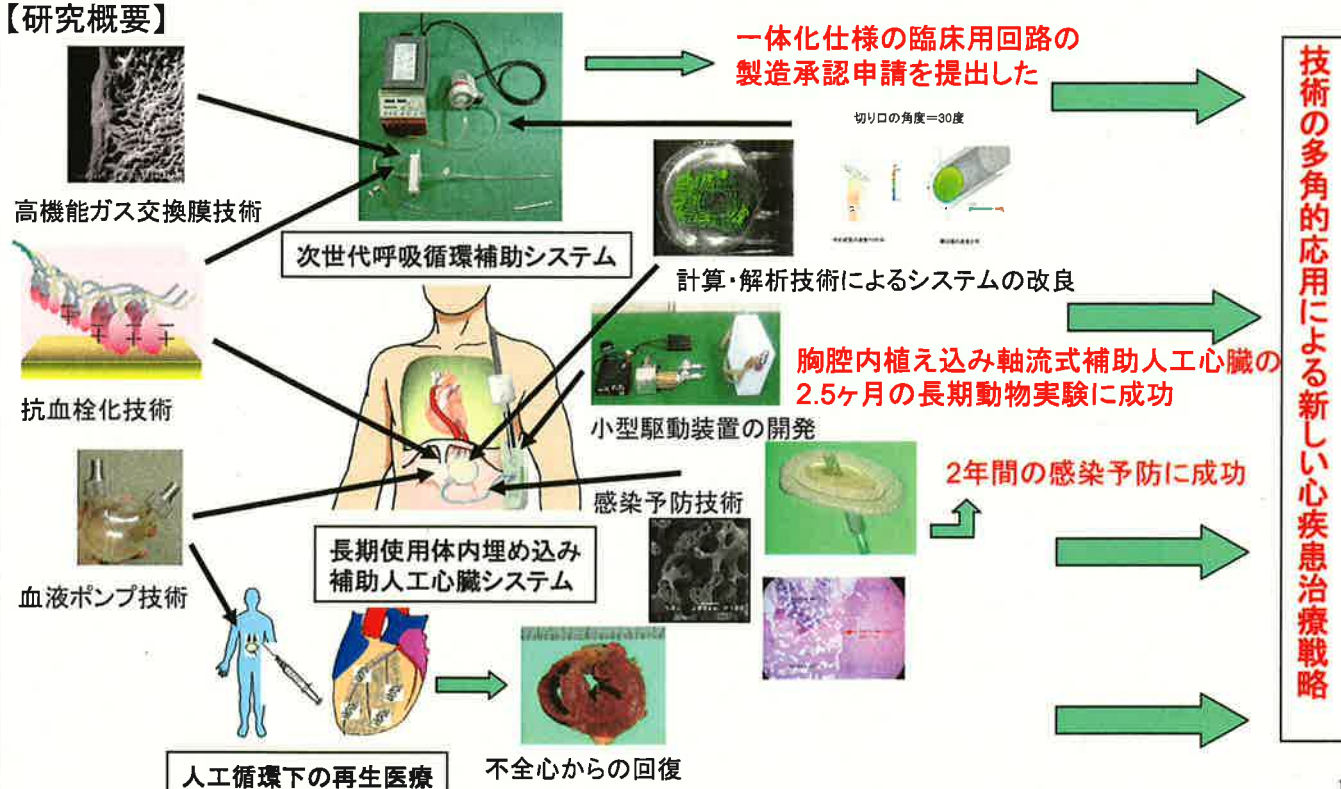


進行中

- ・ N-251の製剤化
- ・ 医薬品規格
- ・ 薬効機構

ID 05-5 : 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】



103

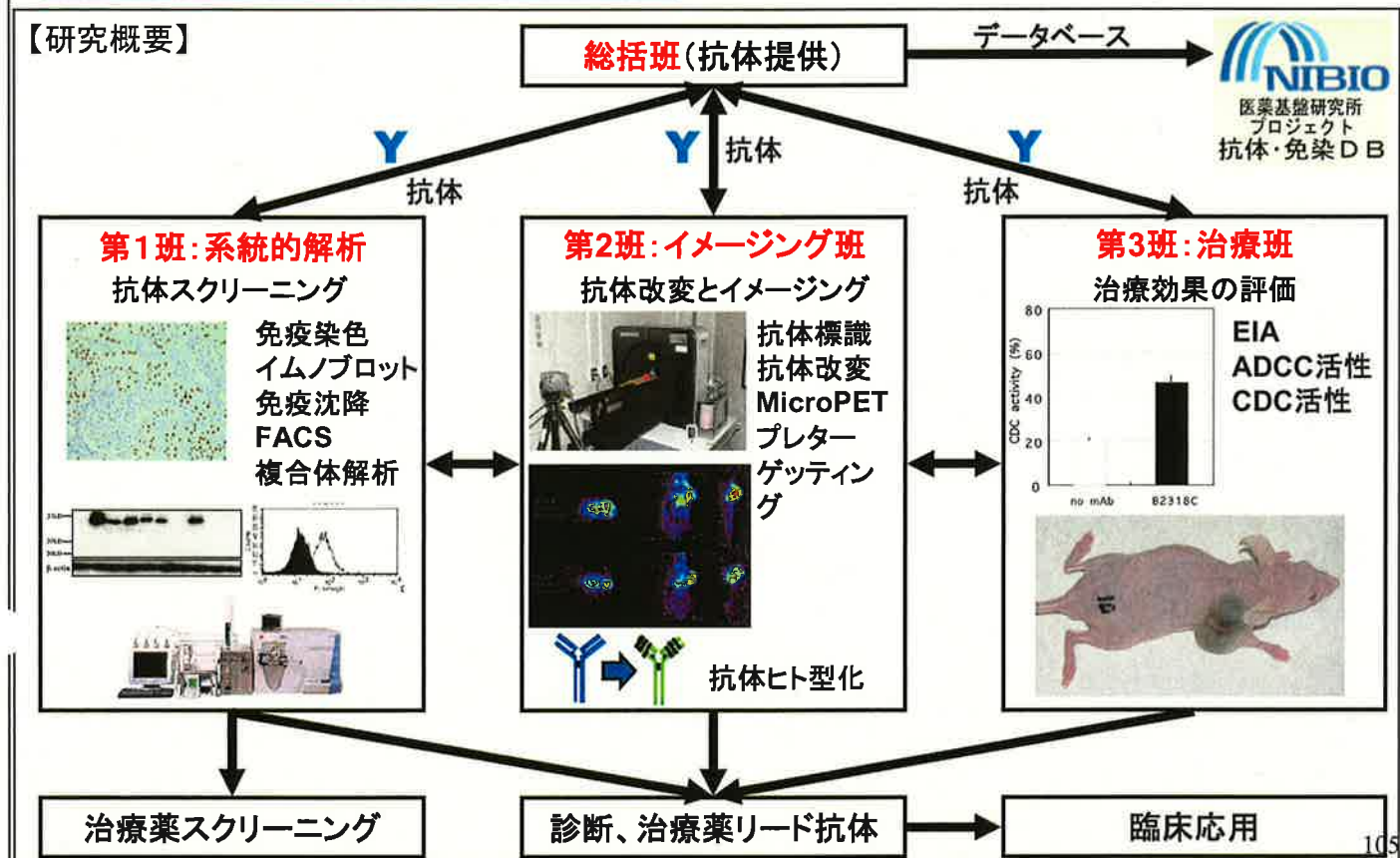
ID 05-8 : サルおよびヒト胚性幹細胞を用いた心筋細胞の再生と移植法の開発

【研究概要】



104

【研究概要】



Part 4

財務内容の改善、その他業務運営

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

1 財務内容の改善に関する事項

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況は、以下の通り。

区 分	平成17年度		平成18年度	
	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)
厚生労働科学研究費補助金	24	1,615,649	32	1,504,139
うち主任研究者分	9	1,537,649	15	1,417,339
文部科学研究費補助金	17	60,810	17	64,660
うち主任研究者分	16	59,310	15	61,160
共同研究費	6	45,550	11	128,650
産業技術研究助成事業費	2	14,085	2	8,497
精神神経疾患研究委託費	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
その他受託研究費	3	39,970	3	34,579
奨励寄付金	6	12,850	10	9,712
施設使用料	41	24,965	42	28,240
合 計		1,831,029		1,818,277

- ・ 競争的研究資金の獲得件数、獲得額はともに増加
- ・ 民間企業等との共同研究の拡大に努めた結果、共同研究費が大幅に増加

107

2 その他業務運営に関する重要事項

人事に関する事項

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（20件→21件）
17年度 18年度
- ・ 他機関等との共同セミナー（18件→23件）
17年度 18年度

学会の参加及び発表

- ・ 研究者の技能の向上を図る目的で国内外の学会等に参加、発表（学会参加人数のべ216名）

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

人事評価制度の試行

- ・ 全ての常勤職員を対象とした新たな人事評価制度の試行を実施

108

職員の採用状況

1. 研究員の採用

各種専門誌に募集広告を掲載し、国内外から広く募集

プロジェクトリーダー等

外部専門家を含めた人事委員会による厳正な審査

・霊長類医科学研究センター長採用決定（任期：5年）

その他の研究員

人事委員会による中立・公正な選考

・研究員4名採用決定(18年10月)

(参考)新規プロジェクト立ち上げ

バイオインフォマティクスプロジェクト(18年10月)

2. 技術専門員の採用

薬用植物資源研究センターに技術専門員を採用

3. 常勤職員数

平成19年3月31日現在

	実績		計画
	17年度当初	18年度末	
理事長	1	1	1
事務職	29	28	33
研究職 (うち任期付研究職)	41 (3)	49 (11)	53
技術専門員	8	9	8
計	79	87	95

セキュリティの確保

1. IDカードによる入退室管理システムの新任職員への周知徹底
2. 情報セキュリティ・個人情報保護等に関する研修の実施

施設及び設備に関する事項

1. 平成18年度実施済み設備整備
 - ・ 霊長類医科学研究センター電気設備等改修工事
 - ・ 霊長類医科学研究センター検疫棟P2区域空調設備等改修工事