

次期計画に向けた構想について (未定稿)

(独)医薬基盤研究所

平成26年10月29日

目次

1. 構想の基本的考え方	-----	3
2. 創薬支援機能	-----	11
(1) 創薬支援ネットワークにおける創薬支援機能	-----	12
(2) 創薬デザイン研究センター(仮称)	-----	13
(3) ワクチンデザインセンター(仮称)構想	-----	17
(4) その他の創薬支援機能	-----	18
3. 創薬研究機能	-----	25
(1) 基盤的技術研究等の研究方針	-----	26
(2) 生物資源研究等の研究方針	-----	41
4. 連携機能	-----	55
(1) 抗体・核酸医薬開発のネットワーク	-----	56
(2) 革新的がん免疫療法開発コンソーシアム	-----	58
5. 開発振興機能	-----	59
6. 統合によるシナジー研究	-----	66

1. 構想の基本的考え方

1. 構想の基本的考え方①

【背景】

- 医薬品開発については、企業間競争はもとより、国家間競争が激化しており、日米欧を始め、各国が国家レベルで創薬環境の整備を行っている。企業においては、研究開発のオープン化を進めており、産学官連携の重要性がますます高まっている一方で、国内の優れた研究成果を十分に実用化できていないことが指摘されている。
- 健康・医療戦略（平成26年7月22日閣議決定）等においては、医療分野の研究開発における基礎的な研究開発から実用化のための研究開発までの一貫した研究開発の推進及びその円滑な実用化により世界最高水準の医療の提供に寄与することとされた。

1. 構想の基本的考え方②

- 近年、革新的医薬品の創出への期待が高まっており、そのための公的支援の仕組みとして創薬支援ネットワークが構築された。平成25年度には、その本部機能を担う創薬支援戦略室と技術支援を行う創薬支援スクリーニングセンターが医薬基盤研究所に設置された。

※ 創薬支援戦略室は、平成27年4月に日本医療研究開発機構に移管予定。

- 医薬基盤研究所は、設立以来、医薬品等の開発に資することとなる基盤的技術研究や生物資源研究を実施し、近年は、3年連続での産学官功労者表彰の受賞など、一定の成果を上げつつあるが、健康・医療戦略等も踏まえ、引き続きこれらの研究を推進することが求められている。

1. 構想の基本的考え方③

- 希少疾病用医薬品等の開発振興については、独立行政法人改革等に関する基本的な方針（平成25年12月24日閣議決定）において、「健康・医療戦略（平成25年6月14日関係大臣申合せ）において、『希少疾病用医薬品・医療機器の指定制度・助成金や専門的な指導・助言体制の充実・強化を行う』とされたことを踏まえ、その充実・強化を図る」とされた。
- 平成26年5月に「独立行政法人医薬基盤研究所法の一部を改正する法律」が成立し、平成27年4月に医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所を統合する予定となっている。

1. 構想の基本的考え方④

【創薬技術支援及び創薬技術研究の一体的推進】

- 健康・医療戦略（平成26年7月22日閣議決定）等を踏まえ、世界最高水準の医療の提供に寄与する革新的な医薬品等の開発に資するよう、事業を実施する。その際には、創薬技術支援及び創薬技術研究の機能を明確化しつつ、一体的に推進する。
- 創薬技術支援については、日本医療研究開発機構、理化学研究所及び産業技術総合研究所と連携して創薬支援ネットワークの中核を担い、創薬デザイン研究センター（仮称）を中心として、抗体・人工核酸等のスクリーニング・最適化、疾患モデル動物等の提供等を行う。また、次世代ワクチンの開発研究を総合的に支援する機能を担う体制を整備する。

1. 構想の基本的考え方⑤

- 創薬技術研究については、引き続き、
 - ①創薬を目指した実践的な研究
 - ②ワクチン、難病・希少疾病等を対象とした基盤的技術研究
 - ③スクリーニング技術や新規の生物資源の開発など創薬支援技術の開発に取り組む。
- 創薬支援ネットワークにおいて中核を担うとともに、抗体・核酸医薬開発のネットワーク、革新的がん免疫療法開発コンソーシアムを始め、創薬技術支援や創薬技術研究について、企業、アカデミア、医療機関等と連携を図る。

1. 構想の基本的考え方⑥

【希少疾病用医薬品等の開発振興の拡充】

- 希少疾病用医薬品等の開発振興については、独立行政法人改革等に関する基本的な方針（平成25年12月24日閣議決定）等を踏まえ、患者数が極めて限られる希少疾病用医薬品等（いわゆるウルトラオーファンドラッグ等）に対する支援の強化、相談業務の充実等を図る。
- 実用化研究支援事業の既採択案件のフォロー、成果の創出等や承継事業についても、引き続き適切に取り組む。

1. 構想の基本的考え方⑦

【国立健康・栄養研究所の統合を踏まえた対応】

- 国立健康・栄養研究所との統合により、医薬基盤研究所の「医薬品に関する専門性」と国立健康・栄養研究所の「栄養・食品に関する専門性」を融合し、統合によるシナジー効果を最大限発揮するため、例えば、以下のような研究を行う。
 - ・ 医薬品と食品の相互作用に関する研究
 - ・ 生活習慣病の新しい予防法に関する研究
 - ・ 健康に関する機能性表示食品の品質評価
- 国立健康・栄養研究所との統合に当たり、総務部門、企画・立案部門を合理化しつつ、両研究所を総合的に運営する本部機能確立する。

2. 創薬支援機能

(1) 創薬支援ネットワークにおける創薬支援機能

- 創薬支援スクリーニングセンターを創薬デザイン研究センター(仮称)として充実強化し、創薬支援ネットワークの技術支援として、抗体・人工核酸のスクリーニングから最適化まで切れ目なく実施。
- 創薬支援戦略室の移管後も、従来のつながりを活かし、引き続き、自ら研究部門を含めて所全体で創薬支援戦略室を強力にバックアップするとともに、技術支援を実施。
- 創薬支援ネットワークによる創薬支援に資するよう、インフォマティクスの強化、抗体・人工核酸スクリーニングの高度化、臨床予測性を向上させる生物資源の開発等の研究開発を実施。

(2) 創薬デザイン研究センター(仮称)

○創薬支援スクリーニングセンターの現状

1 概要

創薬支援ネットワーク(NW)の技術支援の一環として、医薬品等の開発に繋がる標的に反応する抗体、人工核酸等のスクリーニング等を実施(平成25年6月15日設置)。

2 体制

創薬支援スクリーニング
センター長

抗体スクリーニング
プロジェクト

130億種類以上の抗体レパートリーの中から2週間
程度で標的特異的な抗体を単離

人工核酸スクリーニング
プロジェクト

1,000億種類以上の人工核酸レパートリーの中から
2週間程度で標的特異的な核酸を単離

薬用植物スクリーニング
プロジェクト

我が国唯一のライブラリー(4,000を超える種・系統
の薬用植物を栽培・保存)

インシリコ創薬支援
プロジェクト

バイオインフォマティクスなどのITを導入した創薬手
法

3 実績等

- 創薬支援スクリーニングセンターが入居する新棟が竣工(平成26年3月)。
- 創薬支援NWによる技術支援として、抗体スクリーニング1件、人工核酸スクリーニング1件を実施。創薬支援戦略室からの様々な技術的相談への対応等。
- 抗体・核酸医薬について、アカデミア・企業とスクリーニング等の受託・共同研究。
- 創薬支援スクリーニングセンターを中心とした抗体・核酸医薬開発ネットワークを構築(「先駆けパッケージ戦略」(平成26年6月厚労省内PT)にも明記。後述)。

○創薬デザイン研究センター(仮称)の設置

【抗体・核酸医薬開発における問題点】

- 抗体・核酸医薬等の開発において、スクリーニングによってヒット抗体・ヒット核酸が得られたとしても、それらは薬効・物性・動態特性・安全性などの点で未だ不十分であり、更に有効性・安全性の向上を目指した最適化のプロセスを実施することが必要不可欠。
- 抗体・人工核酸の最適化については、我が国では、知識・経験を有する研究者が産業界・アカデミアにも少ないうえ、一般の受託機関等に委託することも困難。



【対応策】

抗体・人工核酸の専門家が集積する創薬支援スクリーニングセンターについて、抗体・人工核酸のスクリーニングと同時に、最適化のプロセスまで実施できる体制を整備し、新たに創薬デザイン研究センター(仮称)として設置することにより、革新的バイオ医薬品の創出を切れ目なく支援し、その成功確率の向上等を図る。(平成27年度予算概算要求)

○創薬デザイン研究センター(仮称)の具体的な取組(支援)

創薬デザイン研究センター(仮称)においては、創薬支援スクリーニングセンターの事業を引き続き実施するとともに、新たに以下のような最適化に資する支援機能を立ち上げる。

○抗体医薬・核酸医薬の最適化支援

抗体／人工核酸スクリーニングプロジェクトで探索・同定されたヒット抗体・核酸について、アミノ酸の置換、核酸の化学修飾、あるいはDDSを施すことにより、標的との結合親和性や血中半減期を向上させ(最適化)、実用化に適う抗体・核酸医薬候補に仕立て上げる。

抗体医薬の最適化

ヒット抗体(低～中親和性)



*解離定数: 1-100 nM

- 最適化が行われていない抗体。
- 診断薬、医薬品として実用化するためには、性能、薬効が不十分。

アミノ酸置換による結合親和性の向上
(10～100倍程度)



診断薬として
実用化

*解離定数: 0.1-1 nM



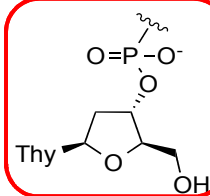
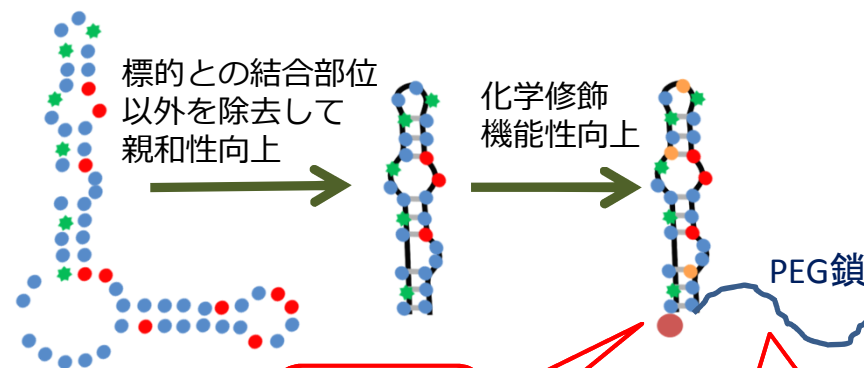
治療薬として
実用化

*解離定数: 0.1-1 nM

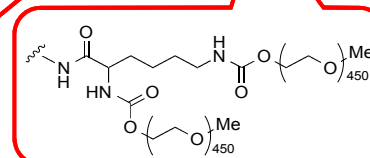
核酸医薬の最適化

ヒット核酸
アプタマー

実用化に適う
核酸アプタマー



末端キャップ修飾により
酵素による分解を防止



高分子修飾DDSにより
血中滞留性を向上

○創薬デザイン研究センター(仮称)の具体的な取組(研究)

創薬デザイン研究センター(仮称)においては、支援事業を行う一方で、新たな創薬関連技術の研究に取り組み、創薬支援のレベルアップを図る。

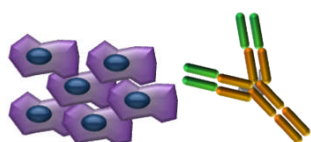
○スクリーニング技術の高度化に関する研究

抗体／核酸医薬候補のスクリーニング速度や質の向上、効率化に資する研究を行う。

○動態解析・制御技術に関する研究

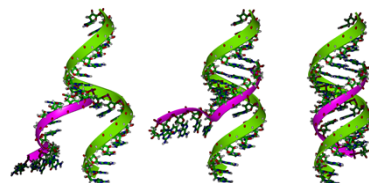
標的指向性や細胞内移行性の付与など、抗体医薬や核酸医薬の動態制御・高機能化に資する研究を行う。

高親和性抗体・高親和性核酸創製技術



がん

高親和性抗体・核酸を取得しうるライブラリの開発
=> 有効性向上、投与量削減

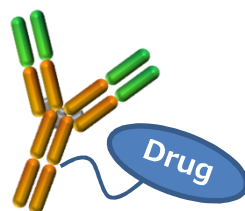


迅速スクリーニング技術



ロボティクスなどを利用したハイスループット化
=> スクリーニング期間を短縮

動態制御・高機能化技術 (DDS)



抗体・核酸医薬のDDS化
=> 有効性・安全性向上

(3) ワクチンデザインセンター(仮称)構想

世界中で次世代ワクチン開発競争が激化し技術革新が求められている中、医薬基盤研究所のリソースを活用し、ワクチンの開発研究(創薬)を総合的に支援する機能を担う体制を整備する。

次世代ワクチン開発の日本の司令塔が必要

- ワクチンによる予防医学の普及は医療費削減につながり、近年の技術革新により感染症、がんなどに対するワクチン開発研究は世界的な競争に
 - 政府の「健康・医療戦略」(25年6月)の新技术の創出(研究開発、実用化)の記述に「ワクチン」が頻出
 - 厚生労働省「先駆けパッケージ戦略」に厚生労働省が取り組むべき具体的事項として「ワクチン開発体制の強化」が明記される。しかし
- 日本のワクチン開発研究の拠点は未だ無し

なぜ医薬基盤研究所なのか？

- 日本で唯一創薬支援に特化した独立行政法人。
「次世代ワクチン研究開発」は第2期中期計画の柱のひとつ
- 「ワクチン開発推進協議会」、「次世代アジュバント研究会」などのコンソーシアムを主宰
- 予防接種法に基づく「予防接種に関する基本的な計画」に医薬基盤研究所の役割が明記される

日本発の次世代ワクチン創生

(既に国内外のアカデミア、企業からの20程度の産学官発次世代ワクチン開発支援、連携を開始)

医薬基盤研究所 ワクチンデザインセンター

- アカデミア、製薬企業、バイオベンチャー企業等のワクチン開発を支援
- 1) 抗原製剤化
- 2) 免疫評価系構築
- 3) 臨床試験デザイン
- 4) 副作用予測システムの開発
- 適宜、創薬支援戦略室とも連携

国立感染症研究所、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA等と連携

日本ならではの高品質で安全なワクチンの創製へ

(4) その他の創薬支援機能①

アジュバント開発プロジェクト

- ・アジュバントデータベースプロジェクト
- ・創薬に特化した病原バイオバンクの設立
- ・革新的がん免疫療法開発コンソーシアム(58P参照)
- ・次世代アジュバント研究会

設立:平成22年10月

趣旨:アジュバント研究促進のための産学官共同研究のプラットフォーム組織

研究会メンバー

◎米田 悦啓((独)医薬基盤研究所 理事長兼研究所長):会長

○審良 静男(大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長)

○中西 憲司(兵庫医科大学 学長) ○清野 宏(東京大学医科学研究所 教授)

○瀬谷 司(北海道大学大学院医学研究科 教授)

○石井 健((独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクトリーダー)

…以上が研究会幹事…

その他の研究会メンバー

・製薬企業 14社 ・ワクチンメーカー 3社 ・バイオベンチャー 3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

探索安全性研究

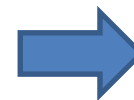
- ・毒性機序解明
- ・新規毒性評価系(in silico, in vitro, in vivo)の開発
- ・上記開発技術を用いた医薬品候補物質の評価

トランスレーショナルトキシコロジー研究

- ・安全性バイオマーカーの開発
- ・安全性評価データ統合データベースの公開



創薬における新しい
安全性評価戦略の提案



安全性予測・診断・
モニター能力の向上,
及び安全性情報の提供

(4) その他の創薬支援機能②

ワクチンマテリアルプロジェクト

- ・粘膜免疫学的視点からの免疫解析(ワクチン、感染症、免疫疾患モデル)
- ・ワクチン・免疫創薬に向けたスクリーニングシステム

バイオ創薬プロジェクト

アカデミア発の創薬シーズに対して、タンパク、ペプチド、核酸をはじめとするバイオ医薬候補を創製すること、また、それらに十分な薬効を発揮させるための動態制御技術(DDS)や高機能化技術を提供することで、実用化への橋渡しを支援する。

幹細胞制御プロジェクト

薬物免疫毒性試験法のプロトコル確立

国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)との共同研究により、経済協力開発機構(OECD)テストガイドライン化、グローバルスタンダードを目指し、創薬開発に貢献する。

(4) その他の創薬支援機能③

プロテオームリサーチプロジェクト

- ・定量的リン酸化プロテオミクスを用いた
細胞内シグナル伝達経路の網羅的解析
- 薬効予測マーカー開発、薬効薬理・薬物動態評価
- ・オフターゲットの同定と副作用・毒性評価



コンパニオン診断薬開発

バイオインフォマティクスプロジェクト

1. 統合データベースの構築と活用による、ターゲット探索、安全性予測の支援
2. バイオインフォマティクス、ケモインフォマティクス技術を用いた、構造ベース創薬科学の支援

細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト

- ・機能分子の核(外)移行シグナルに結合し活性を阻害するRNAアプタマーを作成し、機能分子の人為的な核—細胞質間輸送制御を可能にする。
- ・核輸送関連因子に結合し、その生理活性の調節が可能なアプタマーを取得する。さらに、病態における核輸送関連因子の機能を制御することで、医薬品の開発へと繋げる。

(4) その他の創薬支援機能④

政策・倫理研究室

- ・多施設共同研究(基盤研を含む)の倫理申請支援を実施
- ・倫理委員会事務局として機能

難治性疾患治療開発・支援室

- ・創薬Gateway(41P参照)における創薬資源関連DB統合とframework確立
- ・創薬Gatewayにてヒト手術時余剰試料の外部提供を実施
- ・創薬Gatewayにてニーズ・シーズ調査と知財化支援

(4) その他の創薬支援機能⑤

培養資源研究室

- 創薬支援に資する細胞・組織資源の供給、維持管理
 - ・遺伝子改変技術による新規資源開発
 - ・PDX技術による疾患患者由来細胞の提供体制確立
 - ・ヒト組織供給事業の促進・拡大
- 資源管理・検体管理の技術・ノウハウを提供

難病資源研究室

- ・創薬資源試料・情報の収集、保管、頒布およびそれら支援
- ・希少疾病創薬のstake holderたる患者、医師、研究者、製薬企業間をコーディネート

ヒト幹細胞応用開発室

- ・神経幹細胞・神経堤への誘導法の開発
- ・形態評価法の開発
- ・発生毒性スクリーニング法の開発、策定
- ・安全性評価の共通プラットフォームの構築
- ・細胞培養士の育成

(4) その他の創薬支援機能⑥

疾患モデル小動物研究室

○独自資源による長期的・戦略的な創薬支援

・創薬疾患モデル動物バンク事業として、創薬モデル動物の戦略的収集・提供および最先端技術を用いた作製・提供と動物資源保存・品質管理の高度化(難病・希少疾患モデル等)

・強固なネットワーク構築(創薬支援ネットワーク、厚労省国研、ナショセン、企業(企業ニーズの把握)、基盤研内各PJとの連携強化)

・基盤研資源部門と連携し、創薬モデル動物の詳細情報を含む基盤研統合データベース等のシステム構築

・実験動物管理室業務(動物実験の適切な自主管理、動物管理室の強化、動物施設の増設)

○マウス—ヒト疾患モデルの開発・活用による創薬支援

・遺伝毒性in vivo迅速・高感度検出法の活用による安全性試験の受託・支援

・ヒト疾患モデルマウス(がん、生活習慣病、先天異常等自然発症)を用いた有効性(発症予防・抑制)と安全性(発がん性等)試験の受託と情報提供

・臨床がん等ヒト疾患組織PDXモデルの活用および新たな開発による非臨床有効性試験・安全性試験の受託と情報提供

・基盤研難病資源研究室、培養資源(細胞バンク)研究室および研究部門との連携による新たなヒト疾患組織・細胞モデルの作製と情報提供

(4) その他の創薬支援機能⑦

薬用植物資源研究センター

国内唯一のリファレンスセンターであり、国内中心的資源収集拠点としてさらなる強化に臨む

- 重要・希少薬用植物の戦略的確保・資源化
 - ・薬用植物総合DBの拡充による情報提供
 - ・薬用植物スクリーニングセンターによる創薬シーズの探索
- 薬用植物の新規生産技術、評価法の開発
 - ・生産用種苗供給体制の整備、運用
 - ・高品質薬用植物の育成、評価体制の確立
 - ・新技術による効率的省力栽培法の構築

霊長類医学科学研究センター

- 研究用霊長類の供給及び情報・技術の提供
 - ・発生初期から加齢性疾患までの幅広い研究に対応したカニクイザルコロニーの供給
 - ・SPFサルの生産・供給
- 共同利用施設の発展的利用
 - ・医科学実験施設：サルを用いた所外基礎・応用研究者に施設、育成ザルを提供
 - ・世界有数の感染症実験施設
- 加齢研究に有効な霊長類の育成・供給と解析
- エマージング感染症に対する対応

3. 創薬研究機能

(1) 基盤的技術研究等の研究方針①

画期的な医薬品等の開発を促す共通の基盤的技術の開発と、その技術を応用した創薬研究を実施する。

1. 基盤的技術の開発

安全性や有効性の評価・スクリーニング技術の開発

2. 基盤的技術を応用した創薬研究

治療や診断等に繋がる新規標的の探索、医薬品シーズ等の探索、
医薬品等の開発研究

具体的な研究内容

アジュバント開発プロジェクト

アジュバント開発研究の実施

- ・アジュバントに関する基礎研究、核酸アジュバントの開発・医師主導治験の実施、次世代アジュバント開発

ワクチンマテリアルプロジェクト

粘膜免疫システムを基盤にした新規粘膜ワクチン・免疫療法・創薬への展開

- ・栄養成分を介した免疫制御メカニズムの解明とその機能を応用した免疫制御物質（シーズ）の開発、創薬への展開
- ・微生物機能を応用したワクチンマテリアル開発
- ・組織特異的免疫機能を標的とした治療・予防・診断システム

バイオインフォマティクスプロジェクト

計算生物学によるシステムの理解に基づいた創薬研究

- ・遺伝子、疾患、医薬品などを含む異種データの統合とデータベース化
- ・統合されたネットワークに対する知識ベース型のモデリング／シミュレーション
- ・複数の標的の制御や有害作用（負の影響）も考慮
- ・標的探索、ドラッグポジショニング、毒性メカニズム解明などへの応用

幹細胞制御プロジェクト

ヒト多能性幹細胞を用いた創薬基盤技術の構築

- ・新規細胞評価系の構築
- ・薬物の毒性スクリーニング系の開発

ヒト多能性幹細胞を用いた新薬候補の開発

- ・薬物の有効性評価系の確立

(1) 基盤的技術研究等の研究方針②

具体的な研究内容(続き)

肝細胞分化誘導プロジェクト

1. ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞の毒性評価系への応用
2. ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた希少難病研究

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

1. トランスレーショナルトキシコロジー研究
 - ・ヒトに応用可能な安全性バイオマーカーの探索研究、既存のトキシコゲノミクスデータベースを拡張した安全性評価データ統合データベースの構築
2. 探索安全性研究
 - ・バイオテクノロジー応用医薬品を中心とした新しい領域の医薬品に関する毒性機序の解明、新規毒性評価手法(in silico, in vivo, in vitro)の開発

免疫シグナルプロジェクト

1. LRGの潰瘍性大腸炎活動性マーカーとしての開発
2. 癌特異的膜抗原GCP-1に対する抗体を用いた食道癌等に対する新規治療法の開発
3. 悪性胸膜中皮腫に対するサイトカインシグナル制御分子を用いた遺伝子治療法の開発

バイオ創薬プロジェクト

1. プロテオミクスによるバイオ医薬の標的探索
2. バイオ医薬品のDDSに関する技術基盤の確立

プロテオームリサーチプロジェクト

- アンメットメディカルニーズを解決する創薬シーズ開発
- ・治療薬のターゲットタンパク質の同定
 - ・疾病診断バイオマーカー探索 等

細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト

1. 核一細胞質間の輸送システムを標的とした創薬
2. 細胞膜と細胞核機能のインタープレイの検証
3. 病態と核内構造の関連性の検証

(1) 基盤的技術研究等の研究方針(個票・参考)

- ・アジュバント開発プロジェクト
- ・ワクチンマテリアルプロジェクト
- ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- ・幹細胞制御プロジェクト
- ・肝細胞分化誘導プロジェクト
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
- ・免疫シグナルプロジェクト
- ・バイオ創薬プロジェクト
- ・プロテオームリサーチプロジェクト
- ・細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト

アジュバント開発プロジェクト

背景

- ・国内ワクチン市場の拡大している。
- ・「非」感染症疾患を対象としたワクチンでの予防ないし治療が期待されている。



新規のワクチン開発には、アジュバントが必須



ワクチンアジュバント開発研究を遂行する

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

・アジュバント

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

ワクチンマテリアルプロジェクト

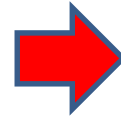
粘膜免疫システムは生体防御と免疫学的恒常性維持を担っており、
その破綻は感染症や免疫疾患の発症につながります。

粘膜免疫システムを基盤にした新規粘膜ワクチン・免疫療法・創薬への展開

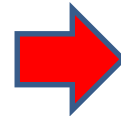
1. 栄養成分を介した免疫制御
メカニズムの解明とその機能
を応用した免疫制御物質(シ
ーズ)の開発、創薬への展開

2. 微生物機能を応用したワク
チンマテリアル開発

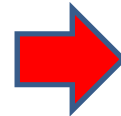
3. 組織特異的免疫機能を標
的とした治療・予防・診断シ
ステム



- ・ 免疫機能の増強やアレルギーの抑制が可能な脂質分子の同定
- ・ 生薬・栄養成分を起点にした免疫制御活性を有する機能性化合物の開発



- ・ 共生細菌の機能を応用した粘膜ワクチン・免疫創薬の開発
- ・ 微生物の侵入機構を用いた粘膜ワクチン開発



- ・ マスト細胞サブセットを標的とした免疫疾患治療・診断薬の開発
- ・ ワクチンや免疫疾患に対する予測診断システムへの開発

バイオインフォマティクスプロジェクト

新たな創薬プロセスの構築

従来

- ・タンパク質構造解析や化合物探索
(いずれも*in vitro*)
- ・分子標的創薬: 単一分子を標的
- ・標的 > リード化合物 > 体内動態、
毒性という1次元



新規

- ・*in vivo*における効果の追求
- ・ネットワークを対象
標的遺伝子のネットワークから化合物の
ネットワークまで多様なネットワークを統合
- ・多次元(面あるいは空間)の創薬
システムの理解により、有効性と安全性を最初から
同時に考慮したプロセス



計算生物学によるシステムの理解に基づいた創薬研究

- ・遺伝子、疾患、医薬品などを含む異種データの統合とデータベース化
- ・統合されたネットワークに対する知識ベース型のモデリング/シミュレーション
- ・複数の標的の制御や有害作用(負の影響)も考慮
- ・標的探索、ドラッグポジショニング、毒性メカニズム解析などへの応用

幹細胞制御プロジェクト

- 現在の神経毒性／薬効評価系は血液－脳関門 (blood brain barrier; BBB) を介した脳内移行性を考慮していない。
- アレルギー疾患に重要な役割を果たすマスト細胞は組織に浸潤しており、生体からの採取が困難。
- ヒトマスト細胞を標的とした抗アレルギー薬 (ヒト化抗ヒトIgE抗体) が高価。
- 脳梗塞等の虚血性脳血管障害に対する薬剤は血栓溶解剤しかなく、虚血による神経細胞の死滅を治療ターゲットとした薬剤は存在しない。
- 薬物アレルギーを検討する免疫毒性評価について、国際ガイドラインには動物を利用する試験のみが記載されているため、代替法の開発が必要。

発生分子機構の解明



幹細胞分化誘導技術の開発

- iPS細胞由来血液前駆細胞及び心筋前駆細胞の分離法を確立する。
- ヒトES/iPS細胞からマスト細胞への分化誘導法を確立する。
- ヒトiPS細胞由来脳血管内皮細胞の作製法を確立する。

新規細胞評価系の構築

ヒトiPS細胞由来脳血管内皮細胞を用いた、
神経毒性評価系及び神経薬効評価系を構築。

ヒトiPS細胞由来マスト細胞を用いた
炎症性腸疾患in vitroモデルを構築。

ヒト細胞で構成された脳虚血疾患の
新規in vitro細胞モデルを構築。

薬物の毒性スクリーニング系の開発

ヒトiPS細胞由来免疫細胞を利用した
医薬品の免疫毒性予測試験法を構築。

バリデーションにより再現性・予測性確認

薬物の有効性評価系の確立

マスト細胞を標的とした、
新規抗アレルギー薬を開発。

創薬支援へ

ガイドライン化、ICH等グローバルスタンダードへの貢献

ヒト多能性幹細胞を用いた創薬基盤技術の構築及び新薬候補の開発

肝細胞分化誘導プロジェクト

ヒト初代培養(凍結)肝細胞を用いた毒性評価は多くの問題を抱えている。

- 例) 1. 高価
2. ロット間のバラツキ
3. 培養中の機能低下

ヒトiPS由来分化誘導肝細胞を用いることができれば、均一なロット・機能を有した肝細胞を安定的に、大量かつ安価に調製可能。



1. ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞の毒性評価系への応用

- ヒトiPS細胞から肝細胞への分化誘導能の向上
- 細胞株間での分化度の均一化
- 個人差を反映した毒性評価系の構築

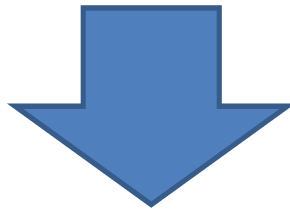
2. ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた希少難病研究

- 希少疾病患者由来iPS細胞の樹立、新たな疾患モデルの作製
- 希少疾病に対する薬効評価系開発

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

創薬には、種々の困難がともない、困難を谷にたとえて、死の谷と呼ばれています。

死の谷の克服のためには、
新しい安全性評価手法の開発が必須である。



【毒性／安全性が理由で医薬品開発が中止となった事例】

- 非臨床で開発中止となった医薬品候補化合物のうちの**82%**
- 臨床第 I 相で開発中止となった医薬品候補化合物のうちの**62%**
(Nat Rev Drug Discov, 13, 419-431, 2014)

1. トランスレーショナルトキシコロジー研究

- ヒトに応用可能な安全性バイオマーカーの探索研究
- 既存のトキシコゲノミクスデータベースを拡張した、安全性評価データ統合データベースの構築

2. 探索安全性研究

- バイオテクノロジー応用医薬品を中心とした新しい領域の医薬品に関する毒性機序の解明
- 新規毒性評価手法 (in silico, in vitro, in vivo) の開発を目指した研究

免疫シグナルプロジェクト(方向性)①

臨床と基礎の「架け橋研究(双方向性研究)」による疾患関連分子の探索

医薬品開発のためには、臨床現場のニーズを基に、開発戦略を立てる必要がある。そして、ニーズに基づいた臨床からの患者検体と臨床情報から、ターゲットとなる疾患関連分子を遺伝子工学・タンパク解析技術などを用いた基礎研究で探索し、そして創薬ターゲットとしての評価を行った後、臨床へとステップアップすることで、実用化に結びつきやすい創薬研究を行う。

臨床



臨床背景が厳格に管理されている高品質な臨床検体

プロテオーム解析

・トランスクリプトーム解析
・メタボローム解析

疾患関連候補分子の絞り込み

基礎研究

クラスター解析

疾患関連候補分子の生理的機能解析
→病態との関連の解明

・病態と関係する分子をタンパク質レベルで網羅的に解析
・翻訳後修飾や局在解析も行う
・工学技術の向上したことにより微量なタンパク質も網羅的に同定可能

臨床評価にて問題あれば、再度基礎評価を行う

臨床



創薬・診断薬としての実用化

免疫シグナルプロジェクト(具体的研究)②

臨床

- ・臨床の組織検体や血清サンプルを解析
- ・ターゲットの絞り込み

基礎研究

- ・疾患モデル動物、抗体作製等
- ・ターゲットの関連分子機構解明

臨床

- ・臨床研究
- ・治験
- ・臨床試験
- ・臨床性能試験

LRGのIBD活動性マーカーとしての開発

- ・RA患者血清より活動期に上昇するタンパクとしてLRGを同定
- ・潰瘍性大腸炎患者でも活動期にLRGが上昇すること、内視鏡スコアとの相関を確認

遺伝子改変疾患モデルマウスを用いた検討

予備臨床試験
臨床性能試験

潰瘍性大腸炎患者において内視鏡をスキップできるかどうかを血液検査で判断できるバイオマーカーとして開発

承認申請

癌特異的膜抗原GPC-1に対する抗体を用いた食道癌、肺癌、膵癌に対する新規治療法の開発

- ・ヒトがん患者組織より癌細胞特異的膜抗原としてGPC-1を同定
- ・ヒト組織検体から、標的とする癌を決定

- ・薬効・薬理試験
- ・安全性試験等
- ・製薬企業とGPC-1のヒト化抗体作製中

治験

悪性胸膜中皮腫に対するサイトカインシグナル制御分子SOCSを用いた遺伝子治療法の開発

- ・Ad-SOCS3のがん細胞増殖抑制のin vivoでの薬効・薬理試験
- ・サルを用いた安全性試験等
- ・Ad-SOCS3のGMP製造プロトコルを完了
- ・PMDA対面助言完了し、現在タカラバイオにてGMP製造と品質試験中

FIH試験

バイオ創薬プロジェクト

がんなどの難治性疾患に対する治療薬は、抗体医薬品を初めとして、新薬が登場してはいるものの、患者ニーズが満たされているとは言い難く、革新的バイオ医薬品（タンパク医薬品、ペプチド医薬品、核酸医薬品）及びその動態制御・高機能化技術（DDS）の開発が期待されている。

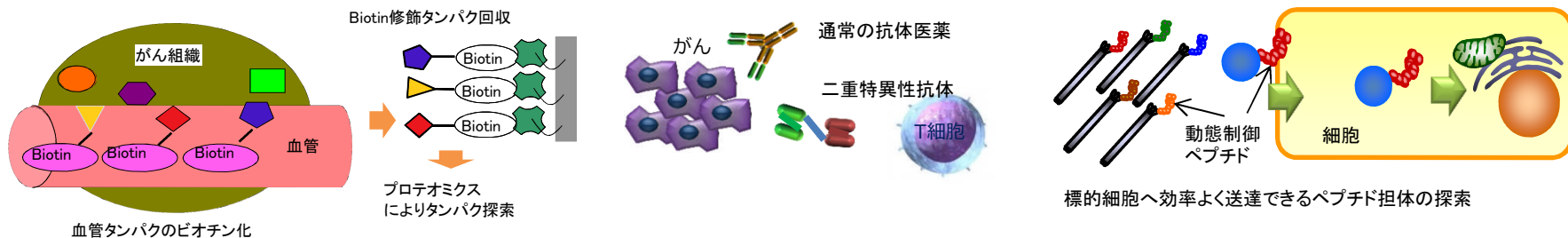
バイオ創薬技術の確立（プロテオミクス・タンパク質工学技術、動態解析・制御技術）の技術基盤を基に、新規標的の探索とバイオ医薬品のDDSの開発を行い、臨床への橋渡しを行う。

1. プロテオミクスによるバイオ医薬の標的探索

がんなどの病巣組織の血管にフォーカスした独自のプロテオミクス解析技術により、新たなバイオ医薬等の標的タンパク質を探索する。

2. バイオ医薬品のDDSに関する技術基盤の確立

抗体医薬・核酸医薬等の有効性向上、応用範囲の拡大を目指し、ペプチドや核酸アプタマーを利用した薬物送達担体や高機能化抗体の創製技術を開発する。



**バイオ医薬品等の高機能化・最適化のための技術基盤構築
→革新的医薬品の開発を加速**

プロテオームリサーチプロジェクト

アンメットメディカルニーズ*に対する治療薬の開発は急務であり、アンメットメディカルニーズを発掘し、本プロジェクトが有するプロテオミクス解析技術を用いることで、創薬ターゲットの探索が可能となる。プロテオミクス解析技術に基づいた創薬シーズ、バイオマーカーの探索は、疾患治療、予防、診断等、幅広い分野への応用の可能性を秘めている！

* ニーズに対して治療法が十分に確立されて折らず、患者のニーズ満たされていない

国内一のプロテオミクス解析拠点の確立

アカデミア

アカデミア(大学病院等)から
アンメットメディカルニーズを発掘

医薬基盤研究所

アンメットメディカルニーズを解決する
創薬シーズ創製

最先端のプロテオミクス解析技術を用いて

- ・ 治療薬のターゲットタンパク質の同定
- ・ 疾病診断バイオマーカー探索 等

本拠点の特徴

1. プロテオミクス解析のサポート体制の充実
2. 現場の臨床医のアンメットメディカルニーズを解決する創薬シーズを開発し、創薬につなげる

連携

製薬企業

連携

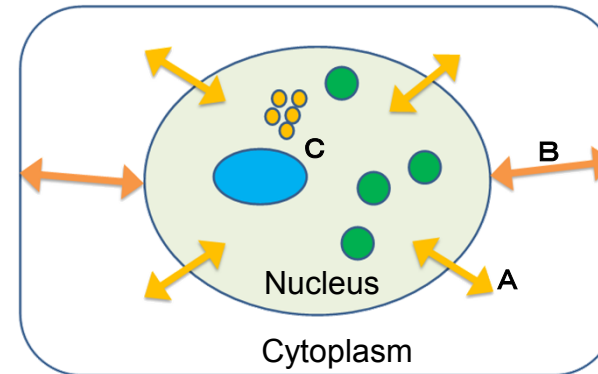
創薬支援
ネットワーク

新薬
創出

国内一のプロテオミクス
解析拠点

細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト

細胞核ネットワーク・構造に着目した創薬



A) 核－細胞質間の輸送システムを標的とした創薬

1. 機能分子の核－細胞質間輸送を標的とした創薬
特定機能分子の核－細胞質輸送制御の視点から、医薬品の開発を目指す。
2. 核輸送因子の分子ネットワークを標的とした創薬
各種病態で発現異常が見られる輸送因子、核膜孔構成因子により核輸送が制御される一連の因子をターゲットとした、新しい治療薬の開発を目指す。
3. ヌクレオポリン融合遺伝子を標的とした抗がん剤の開発
核膜孔構成因子(ヌクレオポリン)の機能異常に起因する白血病治療薬の開発を目指す。

B) 細胞膜と細胞核機能のインタープレイの検証

1. 自己免疫疾患等における抗核抗体の核内移行性の検証
自己免疫疾患等で発現する抗核抗体が核内へ移行するか検証する。
2. 抗核抗体と病態との関連性の検証
核内移行活性がある抗核抗体について、自己免疫疾患等の病態との関連を明らかにする。

C) 病態と核内構造の関連性の検証

1. 病態における核内構造異常の検証
各種病態によって核内構造の異常が引き起こされているかどうか検討する。

(2) 生物資源研究等の研究方針

医薬品等の開発に資する、実験動物、薬用植物、組織、細胞、遺伝子などの研究資源の収集・開発・保存・品質管理などの研究の実施、研究資源を活用した創薬研究を行う。

難病・資源研究室、政策・倫理研究室

1. 難病資源研究

- ①創薬資源の付加価値創成と創薬資源Libraryへの展開
- ②創薬資源Libraryを用いるDisease repositioning の実践

2. 政策・倫理研究

- ①希少疾病創薬研究・治療法開発にかかわる様々な倫理的課題を抽出・提示
- ②上記の倫理的課題を研究し解決

培養資源研究室

- 1. 創薬等研究に用いる細胞の品質高度化、情報付加
- 2. 細胞資源の充実化

難治性疾患治療開発・支援室

- 1. 脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる治療法研究
- 2. 再生医療に関連した規制科学の研究
- 3. 創薬資源Libraryを用いるDrug reprofiling の支援

ヒト幹細胞応用開発室

○薬剤安全性評価の共通プラットフォームの構築

1. 幹細胞誘導法の開発

- ①形態評価法開発
- ②無血清培養法の開発 ③未分化・分化制御機構の解明

2. 発生毒性スクリーニング法の開発

疾患モデル小動物研究室

1. 次世代遺伝子改変技術による迅速な創薬モデル動物開発

・臨床予測性の高い創薬モデル動物の確立

2. 創薬等モデル動物研究

- ①継世代的影響の高感度in vivo評価・解析システム(マウスとヒト)
- ②自然発症疾患モデルマウスを用いた有効性・安全性評価システム
- ③患者由来疾患(含正常)組織移植・維持PDXモデル

薬用植物資源研究センター

1. 国内唯一のリファレンスセンターとしてのさらなる機能強化

- ①重要・希少薬用植物の戦略的確保・資源化
- ②薬用植物の新規生産技術、評価法の開発

2. 薬用植物に特化した研究機能強化

- ①薬用植物ファクトリー実用化の推進
- ②薬用植物の網羅的遺伝子情報解析の整備
- ③麻薬関連等法規制植物の監視体制強化

霊長類医科学研究センター

1. 創薬生物科学研究

- ①高品質の医科学研究用サルの繁殖・育成・品質管理・供給
- ②共同利用施設の運営管理・外部研究者への解放
- ③高齢個体の解析 ④エマージング感染症に対する対応

2. 次世代創薬基盤研究

- ①ヒトパラインフルエンザ2型ウィルスベクターを用いたワクチン開発
- ②霊長類アレルギーモデル、免疫疾患モデルの作製
- ③幹細胞を用いた遺伝子改変霊長類の検討
- ④感染症モデルの高度化 ⑤難病モデルの解析

【参考】

希少疾病創薬Gateway事業 (希少疾病創薬に向けたプラットフォームの提供)

【背景】

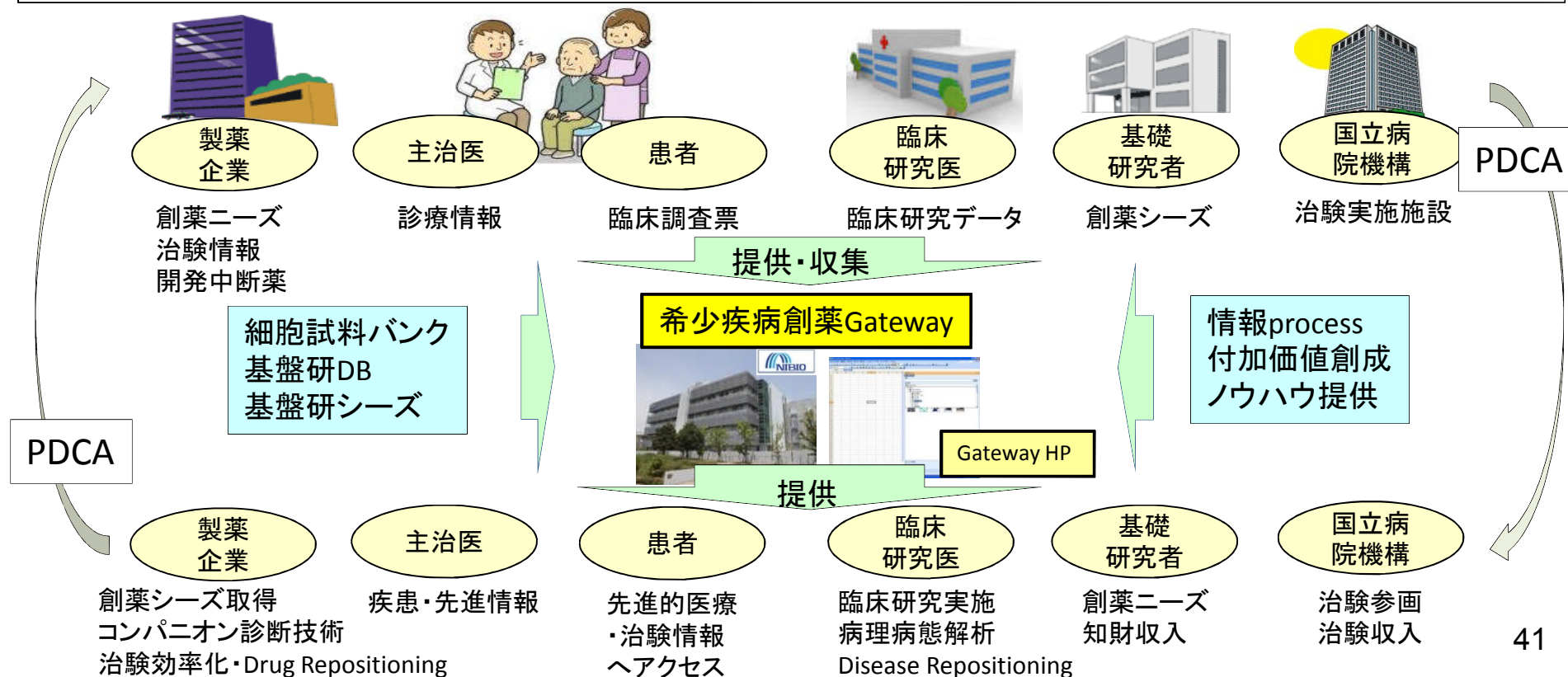
世界的な創薬パラダイムシフトにより、希少疾病医薬品開発にかかる競争が激化。

【目的】

創薬に関連するunmet seedsを収集、付加価値を創出してstake holderにつなげ、unmet needsを満たし、もって希少疾病創薬に寄与する。

【成果】

orphan drugの創出・治験・承認にむけたネットワーク型プラットフォームが提供される。



(2) 生物資源研究等の研究方針(個票・参考)

- 難病資源研究室、政策・倫理研究室
- 培養資源研究室
- 難治性疾患治療開発・支援室
- ヒト幹細胞応用開発室
- 疾患モデル小動物研究室
- 薬用植物資源研究センター
- 霊長類医科学研究センター

難病資源研究室

難病バンクを創薬資源Libraryへと展開、創薬gatewayでの付加価値創成に寄与



第3期中期計画終了時に創薬資源Libraryとして自立的に運用



1. 創薬資源の付加価値創成と創薬資源Libraryへの展開

- ・臨床情報あるいは遺伝背景・遺伝子変異など情報の試料付随化を臨床研究者らと共同研究し、創薬資源として付加価値を高める。
- ・細胞categoryにあつては細胞株として樹立あるいは増幅して順次JCRBバンクへ登録することで価値を高める。

2. 創薬資源Libraryを用いるDisease repositioningの実践

- ・試料付随情報である薬剤反応性など臨床情報と、遺伝背景・遺伝子変異情報をもとに、薬剤等反応性など新たな切り口から疾患を再定義(Disease repositioning / reprofiling)すべく、臨床研究者と共同研究を行う。

政策・倫理研究室

希少疾病治療薬開発・創薬gatewayにおける倫理的課題解決にむけ
生命倫理を研究、実践



Practice-oriented approachにより真の倫理課題を抽出し解決



1. 希少疾病創薬研究・治療法開発にかかわる様々な倫理的課題を抽出・提示

- ・先駆的医療の受容者側からみた倫理的課題を抽出する。
- ・具体的には、Case studyとして臓器移植等でのドナー・レシピエントとその家族から寄せられた思いを倫理的課題として学問の俎上に載せる作業を行う。

2. 希少疾病創薬研究・治療法開発にかかわる抽出・提示した倫理的課題を研究し解決

- ・Case studyから得られた論点を創薬へ普遍化し、その解決を図る。

培養資源研究室

トレンド・ニーズに合った細胞資源・情報の充実化



1. 創薬等研究に用いる細胞の品質高度化、情報付加

1. 品質管理に関する研究

(微生物、マイコプラズマ、クロスコンタミネーション、ウイルス感染の無い細胞資源供給体制確立)

1-1. 国際連携による細胞クロスコンタミネーションデータベース構築・公開・維持

1-2. 国際連携による標準試料・標準細胞株の保存・管理・分譲

2. 細胞特性解析に関する研究

2-1. 次世代シーケンサー等を使用した細胞・組織プロファイルの解析

2-2. 細胞表面マーカー解析、ゲノム詳細解析、遺伝子発現解析等による
細胞・組織プロファイルの解析

2-3. 細胞・組織プロファイルの情報データベース化

2. 細胞資源の充実化

1. 発光細胞・不死化細胞を始めとする遺伝子改変細胞の充実

2. 創薬・疾患研究を目指した患者由来細胞の充実

3. ヒト組織バンク事業における凍結保存細胞の充実

難治性疾患治療開発・支援室

希少疾病創薬・再生医療推進の橋渡し(gateway)のコアとして支援業務を実施



希少疾病創薬gatewayによる持続可能な創薬ネットワークの構築と
日本全体としてのポートフォリオマネジメント体制の支援



1. 脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる治療法の研究開発を実施し起業

- ・脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる再生医療製品の治験開始に向け、治験届packageを策定し起業、治験を実施する。

2. 再生医療に関連した規制科学の研究を実施

- ・自らの再生医療製品の開発経験から、安全性・有効性・品質に関するrisk-issueを抽出し、各々のissueにかかる解決策を提言し、政策に反映させる。

3. 創薬資源Libraryを用いるDrug reprofilingの支援

- ・既承認薬あるいは開発中断薬をリスト化し、公知論文あるいは特許申請とのリンク情報をcontents化して創薬Gatewayに提供する。Matching可能と想定される薬剤と疾患を結びつけ、創薬スクリーニングにむけた細胞の研究開発と提供、スクリーニングシステムの提案を行う

ヒト幹細胞応用開発室①

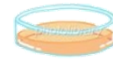
- ヒト多能性幹細胞を用いた研究にかかるニーズ
 - ヒト多能性幹細胞の品質評価に対する絶対的な指標(マーカー)は存在せず、最終的な評価は目視に頼らざるを得ない。

→ 形態評価法開発



- 研究の再現性が低い(培地のロット差、ゲノムの不安定性、細胞株間の差、研究者の手技の熟練度による影響を受けやすい)。

→ 無血清培養法の開発

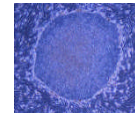


既知の物質のみで構成され、組成の公開された培地

→ 未分化・分化制御機構の解明



熟練者と初心者の手技による
品質変動の差異を評価



iPS細胞の品質の良し悪しが
分化誘導に及ぼす影響を評価

創薬を取り巻く問題

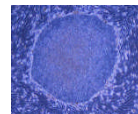
- 医薬品をはじめとする化学物質のヒトに対する影響の評価にはマウス等の実験動物を用いたin vivoでの評価が適用されており、種差を考慮した評価になっていない。

→ 発生毒性スクリーニング法の開発



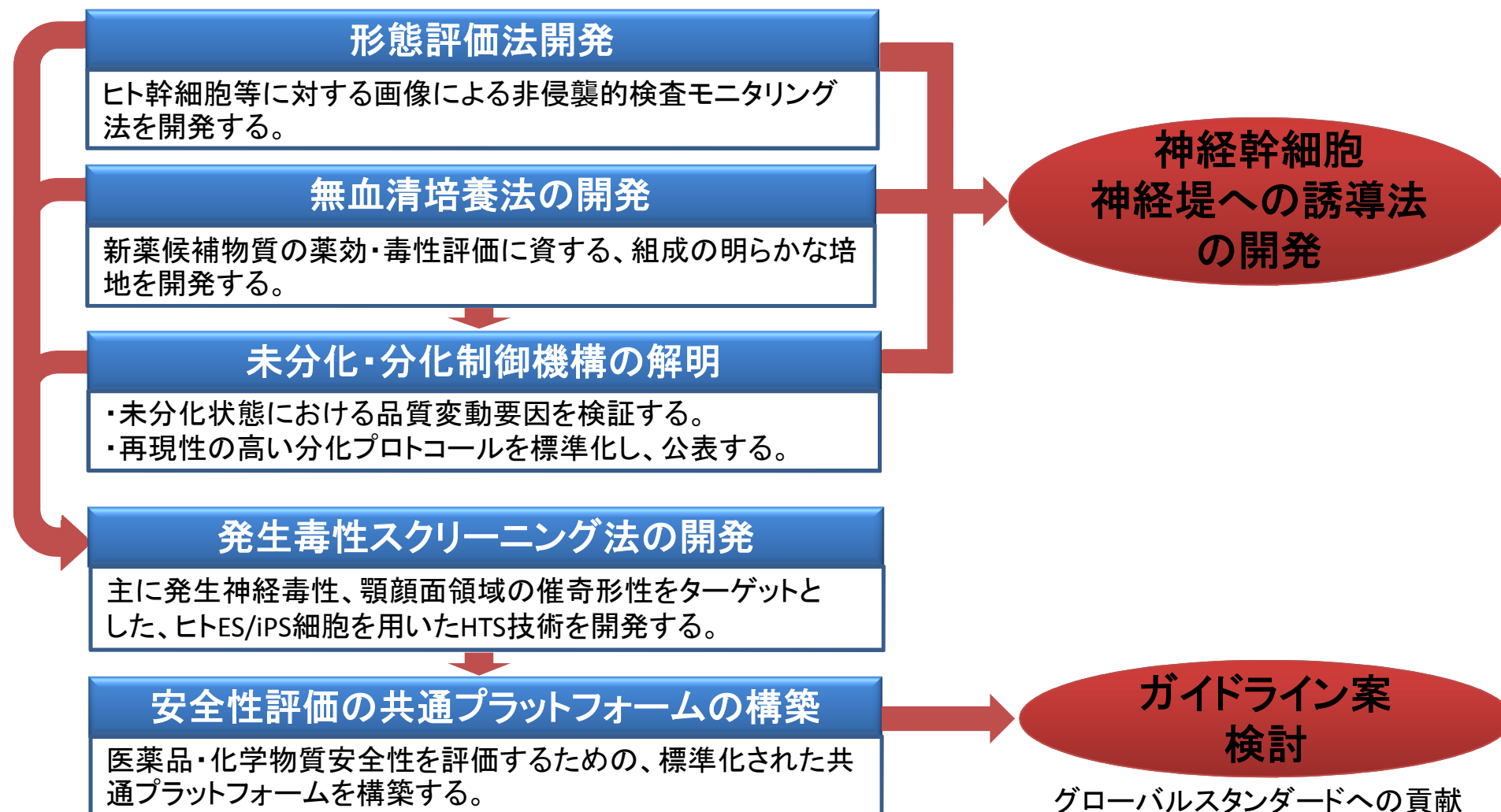
ES/iPS細胞に対する化学物質の影響を
無血清培地を用いて正確に評価

→ 安全性評価の共通プラットフォームの構築



安全性評価系のための新規細胞作製→動物実験代替法の確立

ヒト幹細胞応用開発室②



疾患モデル小動物研究室①

一次世代遺伝子改変技術による迅速な創薬モデル動物開発ー

CRISPR/Casなど次世代遺伝子改変技術を開発・確立し、難病・希少疾病などの創薬モデル動物の開発研究・支援を行う

薬剤開発において、臨床試験での安全性・有効性予測のために疾患モデル動物は重要であり、特に難病等のモデル動物が少ないものは、臨床予測性の高いヒト疾患モデル動物が求められている。

ヒト疾患関連変異遺伝子を複数、同時にマウスに導入して、ヒト型モデルマウスを迅速作成する。

- ◆モデル動物系統の樹立・維持・解析(動物専門家が重要)
- ◆病態解析パイプライン(臨床症状解析、病理解析、生化学解析、CT、エコー、生体イメージングなど)が必須であるため整備する
- ◆薬効試験による反応性評価
- ◆動物バンクへの寄託・提供など連携を行う

臨床予測性の高い
創薬モデル動物の
確立

創薬支援ネットワークの一環

基盤研 疾患モデル小動物研究室

作成希望を集約・選択し、創薬モデル動物を迅速に作成

連携強化

基盤研各プロジェクト
厚労省研究機関
(国研・ナショセンなど)
大学・企業等

疾患モデル小動物研究室②

創薬等モデル動物研究プロジェクト(コンソーシアム)

化学物質、放射線等の身体的影響(発生異常、がん、生活習慣病等)および継世代的影響評価のためマウスおよびヒトin vivo 有効性・安全性評価の基盤システムを構築することにより、医薬品等の最先端開発研究に貢献し国民の保健・治療に資する。

1. 継世代的影響の高感度 in vivo評価・解析システム(マウスとヒト)

国連報告における大阪(野村)レポートに基づく独自開発・専有の17系統のマウスを用い、各種有害因子の継世代影響(遺伝障害、がん、発生異常、生活習慣病等)評価を実施。ヒト集団においても分子遺伝学的検出システムを開発し調査を実施中。国際共同研究4件、国内2件。

2. 自然発症疾患モデルマウスを用いた有効性・安全性評価システム

- ・変形性関節症等生活習慣病自然発症マウスの発見とヒト疾患との病態・遺伝子等相同性解析。
- ・がん等約70系統マウス7万匹、臓器組織 25万件、可移植性がん等の特性の解析とDB化。

3. 患者由来疾患(含正常)組織移植・維持PDX (Patient-derived Xenograft)モデル

- ・ヒトへの外挿性の高い医薬品等の非臨床薬効評価系、安全性評価系の確立; 難移植性がん、希少がんの新規開発を含む臨床がんPDX200種、転移、幹細胞 PDX等。ヒト疾患組織千症例。
- ・センター化構想; 産学官共同研究(9件)、受託研究機関との共同事業による創薬研究の推進。

産学研究機関



基盤研



受託研究機関



産学研究機関

薬用植物資源研究センター①

医薬基盤研究の植物・生薬創薬の創成 (シーズ化合物、植物・生薬、培養物生産及びEST情報の活用等)

国内唯一のリファレンスセンター
としてのさらなる機能強化

重要・稀少薬用植物の戦略的確保・資源化
・薬用植物総合DBの拡充による情報提供
・薬用植物SCにおける創薬シーズの探索

薬用植物の新規生産技術、評価法の開発
・生産用種苗供給センターの設立、運用
・高品質薬用植物の育成、評価体制の確立
・新技術による効率的省力栽培法の構築

国内の中心的資源収集拠点

薬用植物に特化した研究機能強化

薬用植物ファクトリー実用化の推進

・水耕一圃場ハイブリッド種苗増殖法の確立、
水耕栽培薬用植物同等性評価系の構築、
運用

薬用植物の網羅的遺伝子情報解析の整備

・二次代謝酵素(遺伝子)のライブラリー
トランスクリプトーム・ゲノクス情報の収集

麻薬関連等法規制植物の監視体制強化

・新規鑑別法の確立、普及

薬用植物の国内栽培化推進に向けた
産官学連携の中心的機関として機能

厚労省、農水省、大学等他研究機関

脅威

生薬関連企業

海外における資源ナショナリズムの高まり、チャイナリスク、ISO/TC249対応等 51

薬用植物資源研究センター②

- 創薬を指向した薬用植物ファクトリーの実用化に向けた実証的研究
 - 安心・安全・安定な創薬シーズ及び機能性食品シーズとしての活用に資するため、薬用・有用植物ファクトリーに関する研究のさらなる推進、並びに種苗供給、技術移転を促進

水耕栽培システムで生産した安心・安全・高付加価値な「甘草」等の漢方薬原料生薬の実用化の推進

- 薬用植物のEST・トランスクリプトーム情報を活用した創薬基盤構築
 - 既に構築した、薬用植物の発現遺伝子情報の網羅的集積であるESTライブラリー及びトランスクリプトームゲノミクス情報の収集を進め、公開する。
 - 上記を活用し、「創薬植物遺伝子資源バンクー植物資源と共に在る遺伝子情報資源ー」をキーワードに創薬基盤の構築に寄与する研究・事業を展開する。

1) 植物における生合成機構解明

→ 生合成能の増強、改変への利用

2) 創薬シーズ合成のための化合物変換のパーツとしてのEST登録

→ 酵素遺伝子の利用

- 麻薬関連等法規制植物の監視体制強化

霊長類医科学研究センター①

- 実験用霊長類の世界的需要の増加
- 信頼できる研究結果を得られる、高度に品質管理された霊長類のニーズの高まり

- ヒト疾患の理解及び治療法開発に結びつく、霊長類の生物学的な基礎研究は必須
- ヒト疾患モデルの開発及び探索が医学研究の発展に大きく寄与
- 他の実験動物による成果よりも実用的

創薬生物科学研究機能

高品質の医科学研究用サルの繁殖・育成
・品質管理・供給

- SPFサル
- 発生初期から加齢性疾患まで、幅広く対応したカニクイザルコロニー

共同利用施設の運営管理・外部研究者への開放

老齢個体の解析

エマージング感染症に対する対応

次世代創薬基盤研究機能

ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスベクターを用いたワクチン開発

霊長類アレルギーモデル、免疫疾患モデルの作製

幹細胞を用いた遺伝子改変霊長類の検討

感染症モデルの高度化

難病モデルの解析

国内唯一の医学実験用霊長類センターとして
医科学研究の発展に寄与

霊長類医科学研究センター②

- **ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスベクターを用いたワクチン開発**
 - 最初の感染防御部位である粘膜において免疫を誘導する、粘膜ワクチンの開発を目指す。
- **霊長類アレルギーモデル、免疫疾患モデルの作製**
 - 霊長類のアレルギーモデル、免疫疾患モデルを世界に先駆けて開発する。
- **幹細胞を用いた遺伝子改変霊長類の検討**
 - 霊長類由来幹細胞を用い、抗ウイルス応答が欠損した細胞株等新規細胞株を樹立する。
- **感染症モデルの高度化**
 - 従来よりのカニクイザルおよびツパイ等の新規動物を用いB型／C型肝炎ウイルス等の新たな感染モデルを作製、繁殖コロニーを構築する。
- **難病モデルの解析**
 - 家系性の自然発症難病モデル及び実験的誘発難病モデルザルを用いた難病研究



Tupai (treeshrew)

4. 連携機能

(1) 抗体・核酸医薬開発のネットワーク

(医薬基盤研究所を中心とした、抗体・核酸医薬を研究する全国の産学官の研究者による連携体制の構築)



これまでの枠組み

創薬標的
アカデミア

主な役割：スクリーニング



抗体・核酸医薬の実用化への数多くの障壁に対応できない

最適化
技術

評価技術

製造技術
品質保証

前臨床
臨床

医薬品化に関わる要素の不足

(核酸では、細胞内送達や毒性軽減なども必要要素に)

新たな枠組み：抗体・核酸医薬開発NW
～オールジャパンでのアカデミア創薬推進体制～



抗体医薬開発NWコアメンバー

- ・堤 康央 (抗体スクリーニングプロジェクト)
- ・津本浩平 (東大：熱力学)
- ・井上 豪 (阪大：X線結晶構造解析)
- ・浜窪隆雄 (東大：抗体創製・シミュレーション)

核酸医薬開発NWコアメンバー

- ・小比賀 聡 (人工核酸スクリーニングプロジェクト)
- ・横田隆徳 (東京医科歯科大：デリバリー)
- ・関根光雄 (東工大：in silico配列設計)
- ・松田 彰 (北大：核酸化学)
- ・桑原正靖 (群馬大：スクリーニング)

医薬基盤研究所がハブとなり、抗体・核酸医薬開発に足りない要素を、全国の大学、国研、臨床機関、知財の専門家などオールジャパンで相互補完 → アカデミア創薬を推進する我が国独自の試み (創薬支援NWとも連携)

○抗体・核酸医薬開発のNWの現状



産学官連携の全国ネットワークを構築

“先駆けパッケージ戦略”への明記（平成26年6月17日：厚労省内PT）

世界に先駆けて革新的医薬品等の実用化を促進するための省内PT（先駆けPT）

抜
粋

4 官民共同による医薬品開発等の促進

独立行政法人医薬基盤研究所のスクリーニングセンターを中心に、抗体医薬及び核酸医薬を研究する全国の産学官の研究者による連携体制を構築することにより、オールジャパンの抗体医薬及び核酸医薬の開発を推進する。

キックオフミーティングの開催（平成26年4月18日：基盤研主催）

- ・ セミクローズドでありながら、オールジャパンの産学官から総勢100名の参加者
- ・ 100名中39名が産業界からの参加者（産業界から高い関心）
- ・ 製薬協、大薬協から後援
- ・ 抗体・核酸医薬開発のオールジャパン体制の構築に向けた勉強会



ネットワーク内部での産官学連携の実績

- ・ 創薬標的の受入れ（アカデミア）
- ・ 抗体医薬の共同開発（大手製薬メーカー）
- ・ 抗体ライブラリの提供（大手製薬メーカー）
- ・ 核酸医薬の共同開発（大手製薬メーカー）
- ・ 核酸医薬製造技術開発（化学／製薬メーカーほか）

医薬基盤研究所を中核とした抗体・核酸医薬開発に関わるオールジャパン体制が構築されつつある。

(2) 革新的がん免疫療法開発コンソーシアム

<世界のがん免疫療法開発競争に抜きん出る>



5. 開発振興機能

次期計画における開発振興機能の方向性

基本的な考え方

背景

- ・第2期中期計画の期間中、希少疾病用医薬品等の開発支援については平成26年9月末時点において医薬品25品目、医療機器6品目について承認を得るなどの実績を残しているところであり、実用化研究支援事業では平成26年9月末時点において承認申請2件、承認取得1件、承継事業の出資事業では上市1件の成果を上げた。
- ・近年、再生医療などの新たな課題やウルトラオーファンドラッグ等に対する支援の必要性が強調されており、更なる成果を創出する観点から、事業の充実・拡充が望まれている。

今後の方針

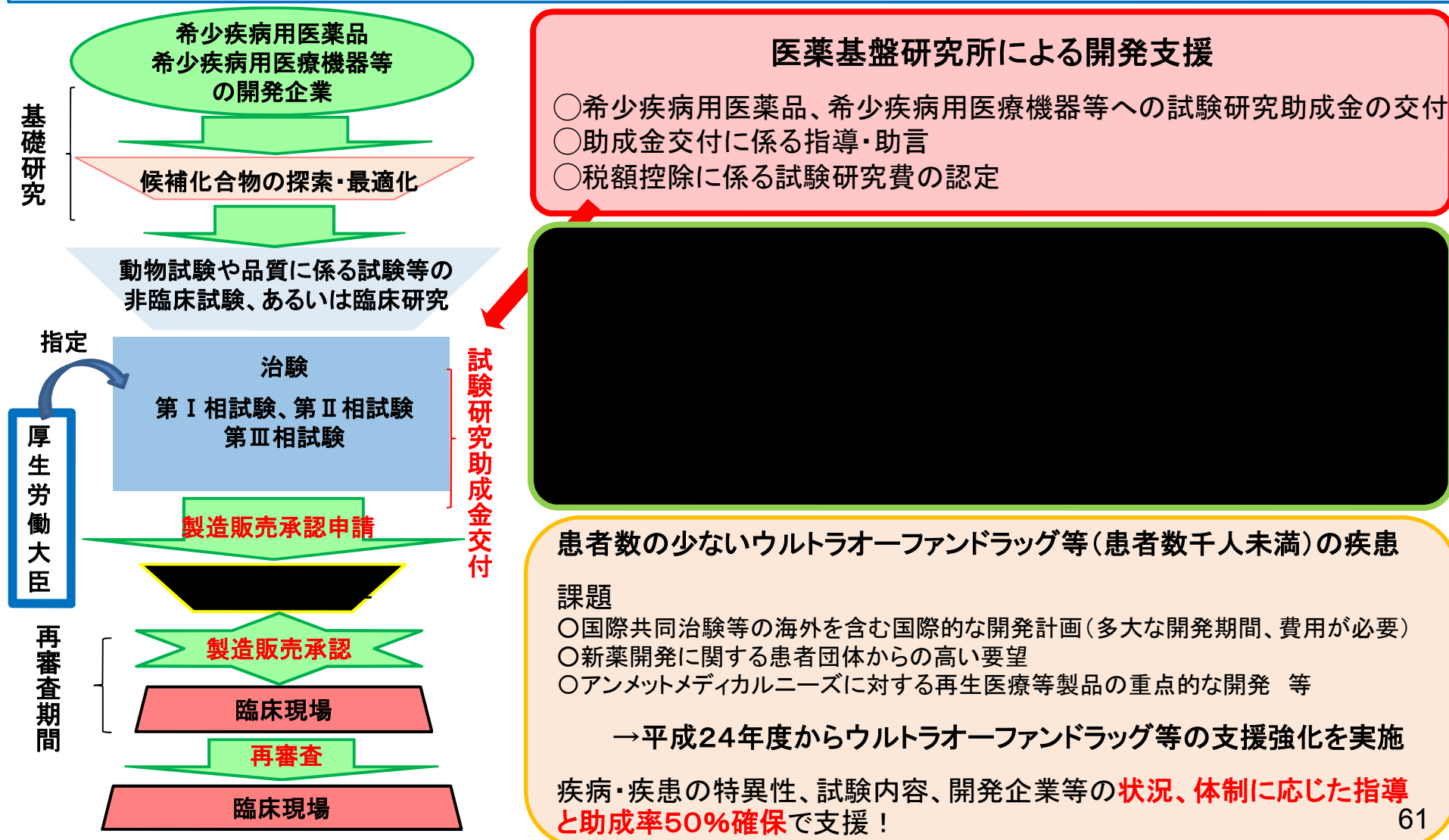
- ・独立行政法人改革等に関する基本的な方針(平成25年12月24日閣議決定)において、「希少疾病用医薬品・医療機器の指定制度・助成金や専門的な指導・助言体制の充実・強化を行う」とされたことを踏まえ、確実にその充実・強化を実施。
- ・健康・医療戦略(平成25年6月14日関係大臣申合せ)及び医療分野研究開発推進計画を踏まえ、ウルトラオーファンドラッグ等に対する支援を重点的に強化。
- ・「実用化研究支援事業」及び「承継事業」について、成果の創出に向けた取組を引き続き適切に実施。

新たな事業展開

- オープン事業における相談業務の充実
 - 事業者から要望の高い開発の全ステージを通じた実用的な相談
- ウルトラオーファンドラッグ等の新たな支援方策
 - 開発のインセンティブを高める市販後調査等への支援
- 希少疾病用再生医療等製品の開発支援
 - 検証的治験等の今後重要性が高まる分野への対応
- 「実用化研究支援事業」及び「承継事業」の適切なフォローアップ
 - 各事業の収益増加に貢献する積極的な支援
- 開発振興に向けた連携強化
 - PMDA、AMED、創薬支援ネットワークとの連携による実用化の推進

① 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器等の開発支援

希少難病等を治療する医薬品・医療機器等の開発は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことから、研究開発の投資回収が難しく、十分な研究開発が進みにくく、新薬等の開発が遅れている。こうした課題を解決するために、基盤研による支援を通じた革新的な医薬品等の開発を行い、一刻も早く患者さんの手元に安全で有効な医薬品等を届けることを目的とする。

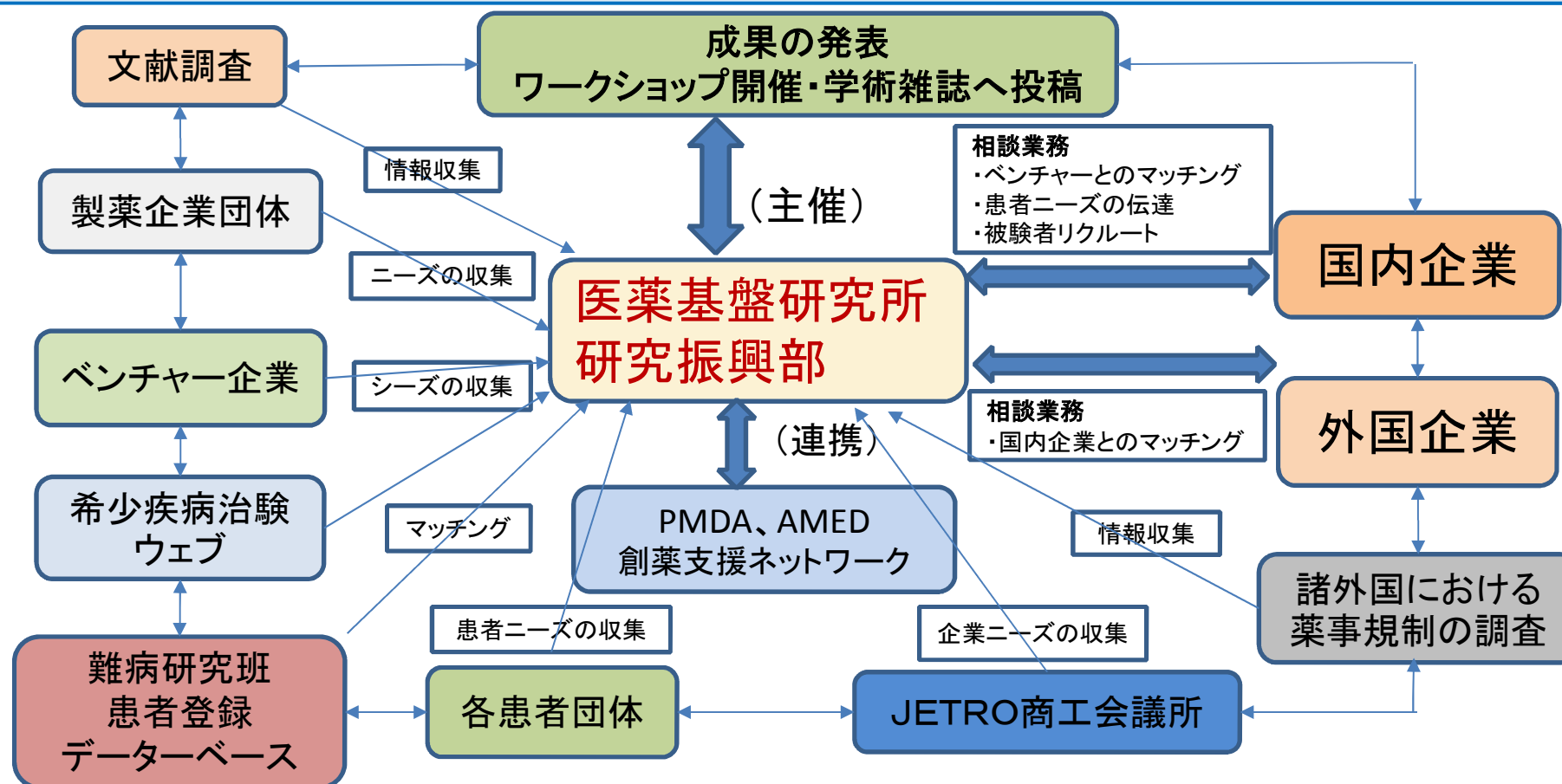


② 相談業務の充実強化

現状・課題

○PMDAが実施する薬事戦略相談は、基本的に承認を得るための薬事規制上の相談であり、現在開発支援を目的とする実用的な相談事業はない。

○開発の全ステージを通じ多数の関係者で情報を共有し開発促進を行うための公的な相談機関の開設について、業界団体からの要望が強く、製薬企業、アカデミア、患者団体等のネットワークを形成し、相談業務の充実強化を図る必要がある。



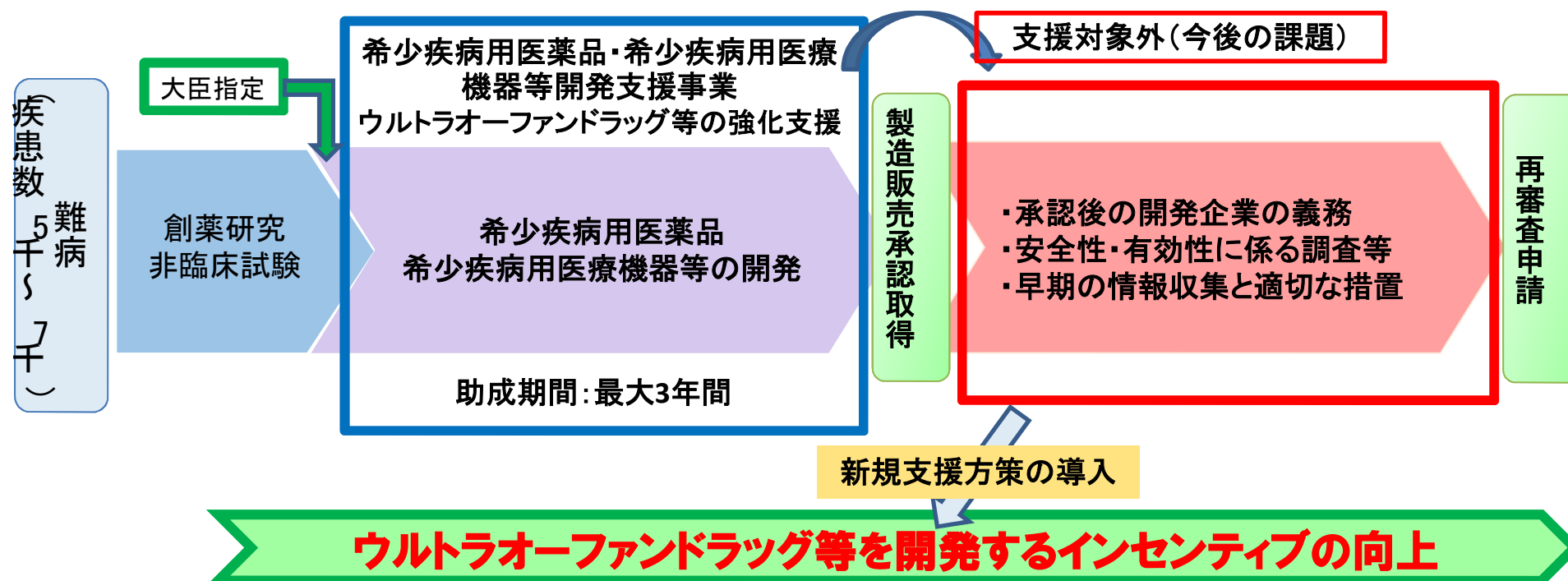
ネットワークを活用して得た情報を企業に提供し開発促進を図る

③ ウルトラオーファンドラッグ等の新たな支援方策

現状・課題

○新医薬品等は、承認取得後に、製造販売後調査による安全性・有効性の情報収集が必要である。通常の医薬品等は、サンプリング調査も可能であるものの、希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器等は患者数が少なく、承認時のデータが極めて限られることもあり、開発企業は承認後一定期間、新薬が使用された全症例に対する調査を実施し、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集、さらには臨床現場への適切な措置を講じる義務がある。

○一方、現行の希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器等開発支援事業、ウルトラオーファンドラッグ等の強化支援費用の対象は承認申請時までの開発に限定されており、今後支援方策が必要と考えられる。

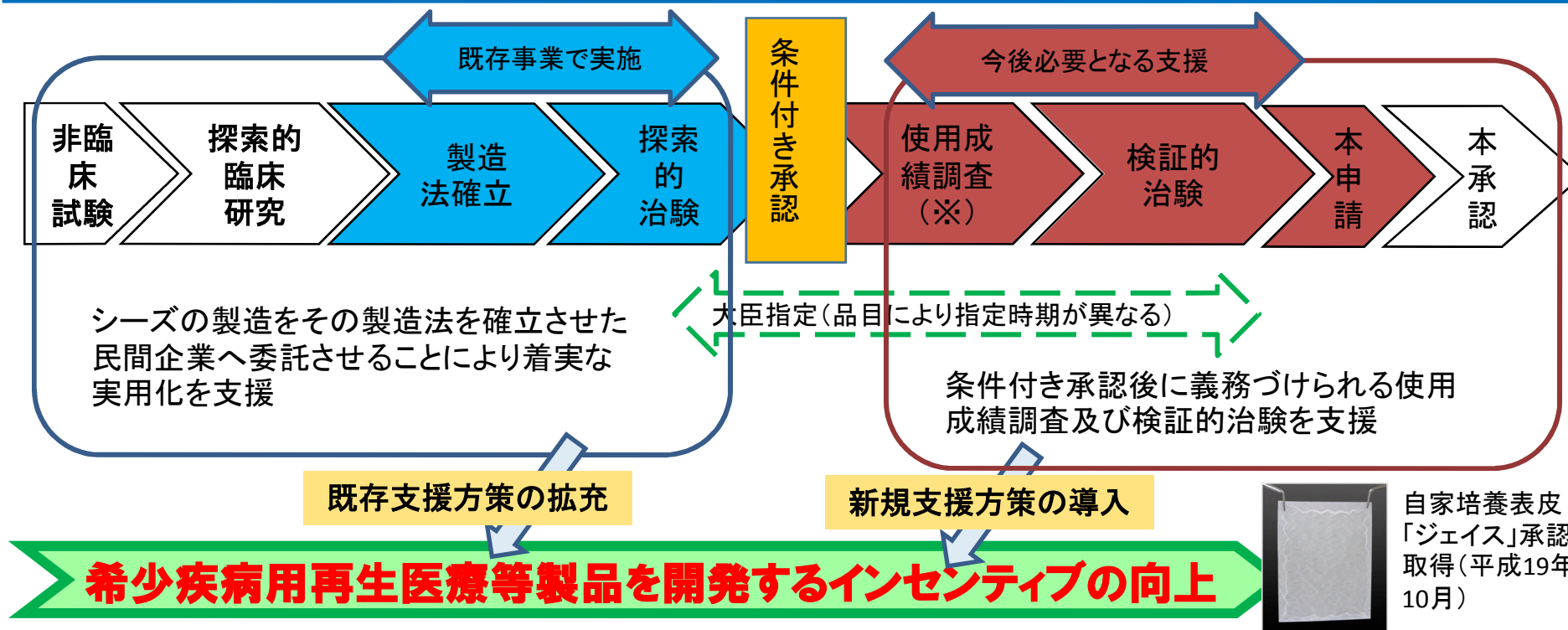


※ 再審査制度: 新医薬品について承認後一定期間(最大10年)、市販後の安全監測の一環として製造販売後調査等を実施して、安全性、有効性等に関する情報を収集して、医薬品の日常診療下での有用性を再確認することを目的とした制度。

④ 希少疾病用再生医療等製品の開発支援

現状・課題

- 再生医療は、損傷を受けた生体機能を幹細胞などを用いて復元させることを目指しており、従来の治療法では治療困難な疾患・障害に対応可能であることから、希少疾病に対する開発が期待されている。
- 改正薬事法（平成26年11月施行予定）により、効能、効果又は性能を有すると推定されるものであれば、必要な条件を付け、期限を定めた上で承認（条件付き承認）できることとされた。
- 厚生労働大臣による指定を受けるには、その用途に関し、特に優れた使用価値を有する必要がある。
- 条件付き承認後には、使用成績に関する調査等を行う必要がある。



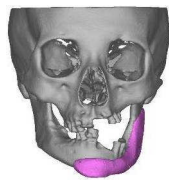
※ 使用成績調査： 再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限（原則として7年以下）を付して承認（条件付き承認）できることとされ、当該承認を受けた者は、期限内に使用成績に関する資料等を添付して再度承認申請（本申請）を行わなければならない。

⑤ 実用化研究支援事業及び承継事業

実用化研究支援事業

- 平成16年度より22年度まで、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器を開発するベンチャー企業に対して実施された支援事業。
- 現在、既採択案件16テーマのフォローアップを実施しており、13テーマでヒトの臨床試験が開始され、8テーマでライセンス契約（導出）され、企業に収益が得られた。2テーマで承認申請済み、1テーマで承認取得済み。

主な成果



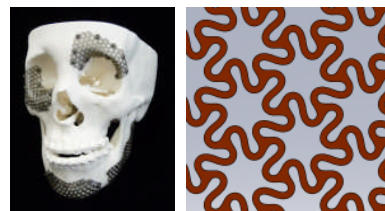
人工骨を



手術後

埋めた部位→手術前 →12か月

カスタムメイド人工骨：(株)ネクスト21（平成18年度～20年度に約3.0億円提供）CT画像から人工骨を作成し、先天異常、骨腫瘍摘出後の顔面再生を目的。平成26年3月に国内承認申請。



チタンメッシュプレート：(株)ネクスト21（平成20～22年度に約3.3億円提供）骨欠損部の補強が可能。平成24年12月に国内承認申請、平成25年10月に承認取得。

承継事業（旧出融資事業）

- 昭和62年度より平成15年度まで医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構において実施していた。当所は出資法人の成果管理及び貸付金回収を実施。
- 出資事業では、成果管理会社1社の導出先企業において、iPS細胞作成キットが市販されており、成果管理会社がローヤリティを得ている。また、導出先企業が遺伝子治療製剤6件を製薬企業にライセンス契約済み。
- 融資事業では、貸付金回収を完了。



iPS細胞作成キット：株式会社ディナベック研究所（平成7～平成15年度に旧機構が約53.1億円を出資）平成23年5月より発売。少量（血液であれば1滴）で確実にiPS細胞を作成することが可能である。



自家培養表皮「ジェイス」：(株)ジャパントissueエンジニアリング（平成11年2月～平成16年1月に旧機構が約9.7億円を融資）国内での再生医療分野での最初の薬事承認を取得（平成19年10月）

今後の展望：開発候補テーマについて、知的財産戦略を確実に行うとともに、PMDA、AMED、創薬支援ネットワークとの連携を通じた効率的な開発の支援を行い、企業導出を促す。併せて当所プログラムディレクター及びプログラムオフィサーを活用して、実用化支援を行い、現時点で計上している多額の繰越欠損金の最大限の解消に努める。

6. 統合によるシナジー研究

健栄研と基盤研と統合によるシナジー(例)

	テーマ	研究内容	健栄研の強み	基盤研の強み
1	医薬品と食品の相互作用に関する研究	医薬品と食品の相互作用を研究することを通じた安全性確保、医薬品の副作用軽減、薬剤耐性抑制を目指す研究	健康食品素材の安全性・有用性に関する研究を行っている。	革新的な医薬品の研究開発を行っている。
2	生活習慣病の新しい予防法に関する研究	炎症に着目した腸管免疫と代謝の相互制御メカニズムの解明ならびに生活習慣病との関係に関する研究	生活習慣病に関する基礎研究基盤と疫学調査の経験を有しており、食事成分に関する多くの情報を保有する。	免疫疾患(炎症、食物アレルギーなど)・ワクチン開発を目指した免疫に関する基礎研究と臨床サンプルを用いた研究を行っており、腸内細菌に関する解析技術も有する。
3	健康に関する機能性表示食品の品質評価	健康に関する機能性表示食品の植物鑑別および成分分析等の品質評価に関する研究	食品成分分析に関する技術力が高い。	薬用植物の鑑別、植物成分の分析に関する技術力が高い。