



独立行政法人 医薬基盤研究所

National Institute of Biomedical Innovation

第1期〔平成17年～21年度〕レポート

～ライフ・イノベーションの「橋渡し役」として～

目次

■ごあいさつ	2
■医薬基盤研究所の概要	
□これまでの歩み	3
□主な出来事の写真・新聞記事	6
□目的と事業	9
□組織図	10
□医薬基盤研究所における業務運営体制	11
□第1期中期計画の概要と達成状況	12
□研究のアクティビティ	13
□予算額の推移	14
■研究及び事業の成果	
□主な成果・実績・トピックス	15
□基盤的研究部	
・トキシコゲノミクスプロジェクト	18
・創薬プロテオミクスプロジェクト	19
・代謝シグナルプロジェクト	20
・バイオインフォマティクスプロジェクト	21
・プロテオームリサーチプロジェクト	22
・感染制御プロジェクト	23
・免疫細胞制御プロジェクト	24
・免疫シグナルプロジェクト	25
・免疫応答制御プロジェクト	26
・遺伝子導入制御プロジェクト	27
□疾患モデル動物研究プロジェクト	28
□生物資源研究部	
・細胞資源研究室	29
・遺伝子資源研究室	30
・実験動物開発研究室	31
・共用機器実験室	32
□薬用植物資源研究センター	33
□霊長類医科学研究センター	35
□研究振興部	
・基礎研究推進事業	37
・実用化研究支援事業	39
・希少疾病用医薬品等開発振興事業	40
■医薬基盤研究所設立5周年に寄せて(山中伸弥)	41
■医薬基盤研究所設立5周年に寄せて(青木初夫)	42
■研究施設とその所在地	43
■終わりに	44

ごあいさつ

独立行政法人医薬基盤研究所が、平成17年4月、大阪府茨木市の彩都ライフサイエンスパークにオープンして、第1期中期計画の5年が経過しました。

設立当初は、この基盤研がどのような方向で研究や事業を進めていけばよいのか、苦勞して協議を進めてまいりました。とりわけ、基盤研の存在意義でもある、開発への橋渡しに必要な「基盤的技術研究」をどのように推進していくのか、また、「研究」「資源」「振興」の機能をどのように連携させて相乗効果を生み出していくのか、試行錯誤が続きました。

その結果、中期計画の中頃からは、医薬品開発の基礎研究と開発との「橋渡し役」という事業戦略が明らかになり、その強みを活かした「基盤研ならでは」の事業が遂行できるようになったと思います。基盤研は規模の大きな機関ではありませんので、フォーカスを当てて次世代ワクチンやiPS細胞創薬応用などの重点分野の研究を推進し、オンリーワンの機能や厚生労働省所管の機関であるという特徴を活かして、「小さくてもキラリと光る」機関として認めていただけるようになりました。とりわけ、第1期中期計画における成果として3点を強調したいと思います。

一つは、国による「スーパー特区（先端医療開発特区）」において基盤研が中心となる又は参画する研究課題が3件（感染症ワクチン、iPS細胞創薬応用、免疫先端医薬品）採択され、基盤研が名実ともに国家レベルの重要な先端研究を担う存在として認められたことです。

二つ目は、設立当初からの製薬企業との共同研究による「トキシコゲノミクスプロジェクト」が、この度内閣府の産学官連携功勞者表彰（日本学術会議会長賞）を受賞し、「基盤的技術」を対象とする基盤研の「橋渡し研究」の成果が社会から高い評価をいただいたことです。

三つ目は、当時は現在ほど注目されていなかった、京都大学山中伸弥教授の研究課題をいち早く基盤研の基礎研究推進事業に採択して支援し、後のヒトiPS細胞樹立という世界的発明へのブレークスルーを創出できたことです。

この5年間社会や研究を取り巻く環境は大きく変化しましたが、「安心・安全な社会づくり」の基盤となる「革新的医薬品」の開発に向けた研究の重要性は一貫して唱えられ、今後ともその重要性や基盤研の意義は益々高まっていくものと考えられます。

この度、第1期中期計画における取組み、成果等をまとめた「第1期中期計画レポート」を作成しましたので、基盤研のこれまでの歩みを広く知っていただき、多くの方々から、今後の活動についてのご助言、ご提言をいただければ幸いです。

これからも皆様方のご支援を賜りますようお願いいたします。



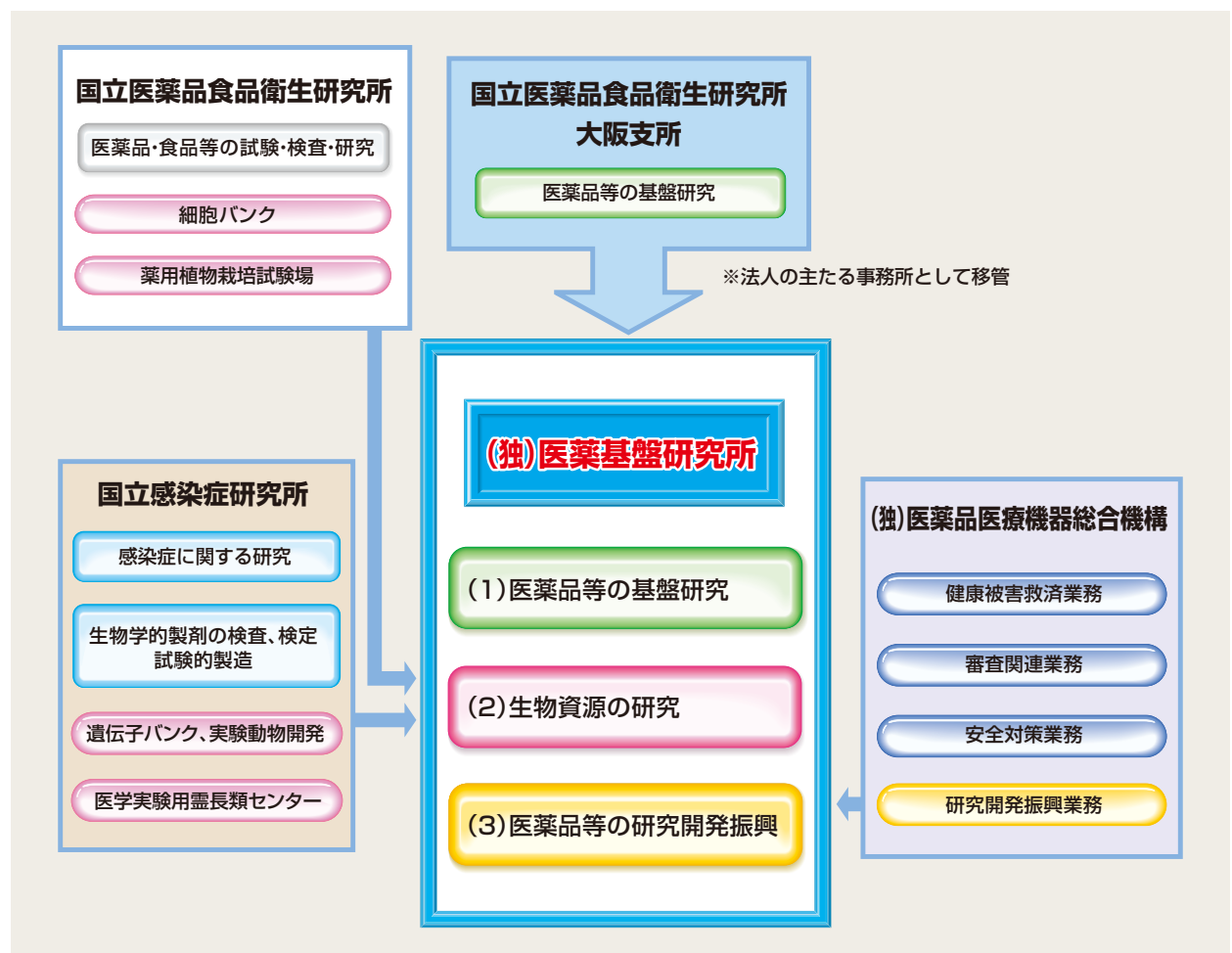
独立行政法人医薬基盤研究所

理事長 山西弘一

これまでの歩み

- 平成13年 3月 「画期的な医薬品等の開発促進のための基盤技術開発研究のあり方に関する研究」
(主任研究者:岸本忠三)最終報告書
- 平成16年 4月 彩都ライフサイエンスパーク(大阪府茨木市)街開き
- 平成16年 4月 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所(医薬基盤技術研究施設)として、大阪府茨木市彩都に設置
- 平成16年10月 独立行政法人医薬基盤研究所法施行
- 平成17年 4月 独立行政法人医薬基盤研究所設立
平成7年度から進められてきた厚生労働省所管試験研究機関の再編成の一環として、規制と振興の分離を図りつつ、創薬支援に関わる組織を一体化して、医薬品等の開発支援を効果的に進めることとした。

平成7年度から進められてきた厚生労働省所管試験研究機関の再編成の一環として、規制と振興の分離を図りつつ、創薬支援に関わる組織を一体化して、医薬品等の開発支援を効果的に進めることとした。



これまでの歩み

組織：総務部（庶務課、会計課）

企画調整部（企画評価課、産学官調整専門員）

基盤的研究部

- ・基盤研究第1プロジェクト（後の「トキシコゲノミクスプロジェクト」）
- ・基盤研究第2プロジェクト（後の「創薬プロテオミクスプロジェクト」）
- ・基盤研究第3プロジェクト（後の「遺伝子導入制御プロジェクト」）
- ・基盤研究第4プロジェクト（後の「感染制御プロジェクト」）
- ・基盤研究第5プロジェクト（後の「免疫細胞制御プロジェクト」）

生物資源研究部

- ・細胞資源研究室
- ・遺伝子資源研究室
- ・実験動物開発研究室

薬用植物資源研究センター（4研究部：筑波、北海道、和歌山、種子島）

霊長類医学科学研究センター

研究振興部（企画管理課、研究振興課、基礎研究推進課、希少疾病用医薬品等開発振興課）

- 平成17年 4月 独立行政法人医薬基盤研究所第1期中期目標策定
- 平成17年 4月 独立行政法人医薬基盤研究所第1期中期計画策定
- 平成17年 4月 独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター標本園の一般公開（以降毎年度開催）
- 平成17年 5月 独立行政法人医薬基盤研究所設立記念式典
- 平成17年 7月 独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物フォーラム開催（以降毎年度開催）
- 平成17年12月 第1回霊長類医学フォーラム開催（以降毎年度開催）
- 平成17年12月 独立行政法人医薬基盤研究所連携フォーラム開催（以降毎年度開催）
- 平成18年 1月 「代謝シグナルプロジェクト」設置
- 平成18年 1月 平成17年度医薬基盤研究所一般公開開催（以降毎年度開催）
- 平成18年 3月 「免疫シグナルプロジェクト」設置
- 平成18年 4月 連携大学院開講（大阪大学大学院医学系研究科、薬学研究科）
- 平成18年 6月 彩都バイオビルクラブ設立（会長：山西弘一（独）医薬基盤研究所理事長）
- 平成18年10月 「バイオインフォマティクスプロジェクト」設置

これまでの歩み

- 平成19年 2月 第1回ワクチンフォーラム開催(以降2回開催)
- 平成19年 4月 連携大学院開講(神戸大学大学院医学研究科、大阪大学大学院生命機能研究科)
- 平成19年 4月 トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(平成19～23年度)開始
- 平成19年 6月 知的クラスター創成事業(第II期)(関西バイオメディカルクラスター構想)
(平成19～23年度)に主要研究機関として参画
- 平成19年 9月 「免疫応答制御プロジェクト」設置
- 平成19年11月 「ワクチン開発研究機関協議会」(会長:山西弘一(独)医薬基盤研究所理事長)設立
- 平成19年11月 医薬基盤研究所の基礎研究推進事業の成果として、京都大学・山中伸弥教授がヒトiPS細胞の樹立に成功
- 平成20年 3月 「共用機器実験室」設置
- 平成20年 3月 高磁場(800MHz)核磁気共鳴(NMR)施設開所式、4月より外部利用制度開始
- 平成20年 4月 連携大学院開講(三重大学大学院医学系研究科)
- 平成20年 4月 疾患関連創薬バイオマーカー探索研究(平成20～24年度)開始
- 平成20年 4月 大阪府・橋下 徹知事が来訪
- 平成20年 7月 「iPS・幹細胞創薬基盤プロジェクト」設置
- 平成20年11月 国のスーパー特区(先端医療開発特区)に採択
・次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト
・ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築
- 平成21年 1月 「プロテオームリサーチプロジェクト」設置
- 平成21年 2月 新研究棟開設
- 平成21年 4月 ヒトiPS細胞分譲制度開始
- 平成21年 4月 電子顕微鏡(透過型)外部利用開始
- 平成21年 6月 「難病研究資源バンク事業」(厚生労働科学研究費補助金)に採択
- 平成21年11月 カザフスタン共和国・ドスカリエフ厚生大臣が来訪
- 平成22年 1月 「スーパー特区フォーラム in Osaka」開催
- 平成22年 3月 独立行政法人医薬基盤研究所第2期中期目標策定
- 平成22年 3月 薬用植物データベース公開開始
- 平成22年 3月 独立行政法人医薬基盤研究所第2期中期計画策定

主な出来事の写真・新聞記事



開所式 2005. 5



バイオジャパン2007に出展 2007. 9



一般公開 2007. 11



一般公開 2007. 11



NMR施設開設 2008. 3



大阪府・橋下知事来訪 2008. 4



ケンブリッジ大学 トム・ブランデル教授
講演会 2008. 9



彩都・医薬基盤研究所連携フォーラム 2008. 12

主な出来事の写真・新聞記事



動物慰霊祭 2009. 10



所内研究発表会 2009. 12

【新聞等に掲載された主な記事】

- 基盤研が科学誌で研究者募集(平成17年4月7日:日刊薬業)
- 医薬基盤研究所が発足(平成17年5月25日:読売新聞)
- 最先端創薬技術の確立へ(平成17年7月4日:薬事日報)
- 産学連携インタビュー 山西理事長(平成17年10月31日:朝日新聞)
- 特定の病気になるマウス 製薬6社、実験使用へ(平成18年4月7日:朝日新聞)
- 基盤研連携フォーラム 新薬開発を効率化するDBが完成(平成18年12月7日:日刊薬業)
- 化合物毒性データベース化 新薬の開発加速(平成19年3月7日:読売新聞)
- 極早生ハトムギ登場「北のはと登録」(平成19年4月9日:北海道新聞)
- 基盤研 毒性バイオマーカー30種類を探索へ(平成19年4月13日:日刊薬業)
- 水ぼうそう、おたふくかぜ 同じワクチンで予防 医薬基盤研10年後実用めざす(平成19年7月2日:日本経済新聞)
- 創薬で仏英と連携 医薬基盤研・阪大・京大グループ(平成19年8月3日:日刊工業新聞)
- 凍結卵巣を移植 医薬基盤研サルで成功(平成19年8月27日:毎日新聞)
- ハトムギ「北のはと」使用薬膳弁当が好評(平成19年8月18日:日本農業新聞)
- 医薬基盤研究所の抗原虫剤 開発権供与(平成19年8月21日:化学工業日報)
- インフルエンザ ワクチンにナノ粒子 医薬基盤研など(平成19年11月11日:日本経済新聞)
- ワクチン開発強化へ協議会 基盤研など4機関(平成19年11月27日:日刊薬業)
- iPS細胞樹立 山中教授らの成果 基盤研助成事業の研究課題(平成19年12月14日:薬事日報)

- 基盤研連携フォーラム 創薬シーズと評価方法の開発が急務(平成19年12月26日:薬事日報)
- 基盤研理事長 産学官連携でワクチン実用化を(平成20年1月23日:日刊薬業)
- 小豆島で带状疱疹調査(平成20年1月30日:産経新聞)
- NMR施設を開設 医薬基盤研(平成20年3月3日:日刊工業新聞)
- 種子島が自生北限 島内保存へ学校植樹 薬用植物センター(平成20年3月17日:南日本新聞)
- 新型万能細胞 新薬に活用 京大と医薬基盤研(平成20年3月19日:日本経済新聞)
- ワクチン増強剤を研究 医薬基盤研、4社と共同で(平成20年6月12日:日経産業新聞)
- iPS細胞研究プロ設置 医薬基盤研究所、京大と共同研究(平成20年7月30日:日刊工業新聞)
- 基盤研 iPS細胞実用化で京大と共同研究開始(平成20年8月6日:薬事日報)
- ヒトES細胞 安全培養 医薬基盤研(平成20年9月1日:日経産業新聞)
- 带状疱疹 小豆島で疫学調査 3年間で1万2000人以上対象(平成20年9月17日:読売新聞)
- 先端医療技術実用化促す 政府 スーパー特区24件決定(平成20年11月18日:日本経済新聞)
- 先端医療開発特区 関西から9プロジェクト(平成20年12月8日:読売新聞)
- 高機能ワクチン 日本発の技術を世界へ(平成20年12月16日:日経産業新聞)
- 人・脈・記 感染症ウォーズ(日)(平成21年3月5日:朝日新聞)
- ヒトiPS細胞提供 医薬基盤研究所(平成21年3月10日:日刊工業新聞)
- 日本人がんゲノムプロジェクト 基盤研・基礎研究事業(平成21年4月6日:薬事日報)
- 次世代高付加価値型ワクチンの開発を目指して 医薬基盤研究所(平成21年4月17日:薬事日報)
- 効率よく細胞作製 マウスiPS細胞(平成21年7月7日:読売新聞)
- 抗がん剤の「敵」発見 卵巣がんで医薬基盤研など(平成21年7月15日:日本経済新聞)
- スーパー特区 ワクチン開発プロジェクト 多価・新投与経路を実現へ(平成21年8月21日:Japan Medicine)
- ワクチンGL案まとまる(平成21年9月7日:薬事日報)
- 遺伝子治療 安全性高い「運び屋」開発 大阪大学と医薬基盤研究所(平成21年10月29日:日経産業新聞)
- 2012年宇宙の旅 新薬開発のため無重力に耐えよ 三菱重工と医薬基盤研(平成21年11月26日:産経新聞)
- 関節リウマチ 炎症判断の物質特定 医薬基盤研究所(平成21年10月28日:日本経済新聞)
- ヒトiPS細胞 国内企業に配布開始 医薬基盤研究所(平成21年12月25日:日経産業新聞)
- エイズ遺伝子治療 12年までに臨床試験 霊長類医科学研究センター(平成22年3月15日:日経産業新聞)
- アルツハイマー病 糖尿病が誘因、原理解明 大阪大学と医薬基盤研(平成22年3月16日:日経産業新聞)

目的と事業

国民の健康を守り、生活の質を改善していくためには、ゲノム科学、たんぱく質科学などの最新の技術成果を活用した、より有効で安全な医薬品・医療機器の開発が欠かせません。また、厳しい国際競争の中で、我が国の医薬品・医療機器産業の国際競争力を強化することも、産業政策上重要な課題となっています。

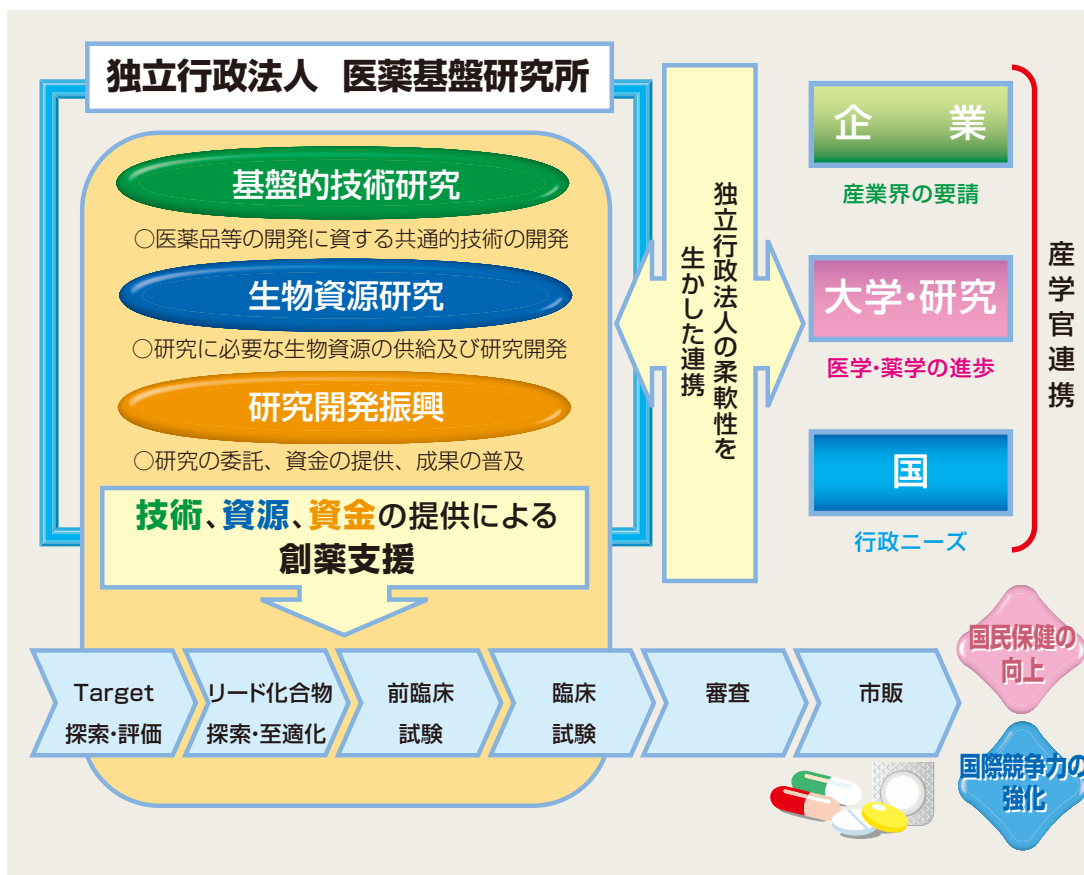
こうした中で、医薬基盤研究所は、創業支援に特化した独立行政法人として以下の三つの事業を行い、民間企業、大学等における新たな医薬品・医療機器の開発を目指した研究開発を支援しています。

① 医薬品等の基盤的技術研究

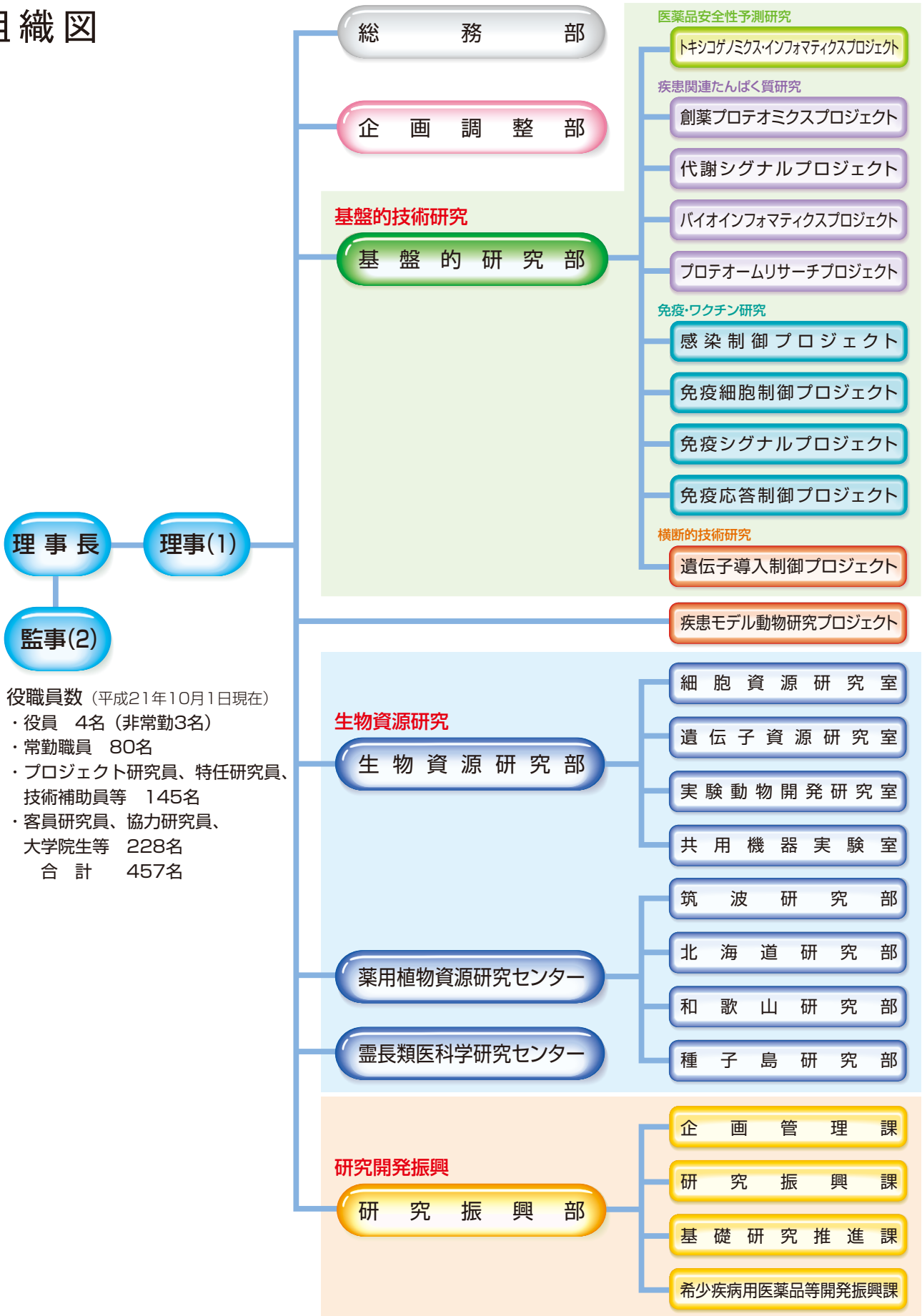
② 生物資源研究

③ 医薬品等の研究開発振興

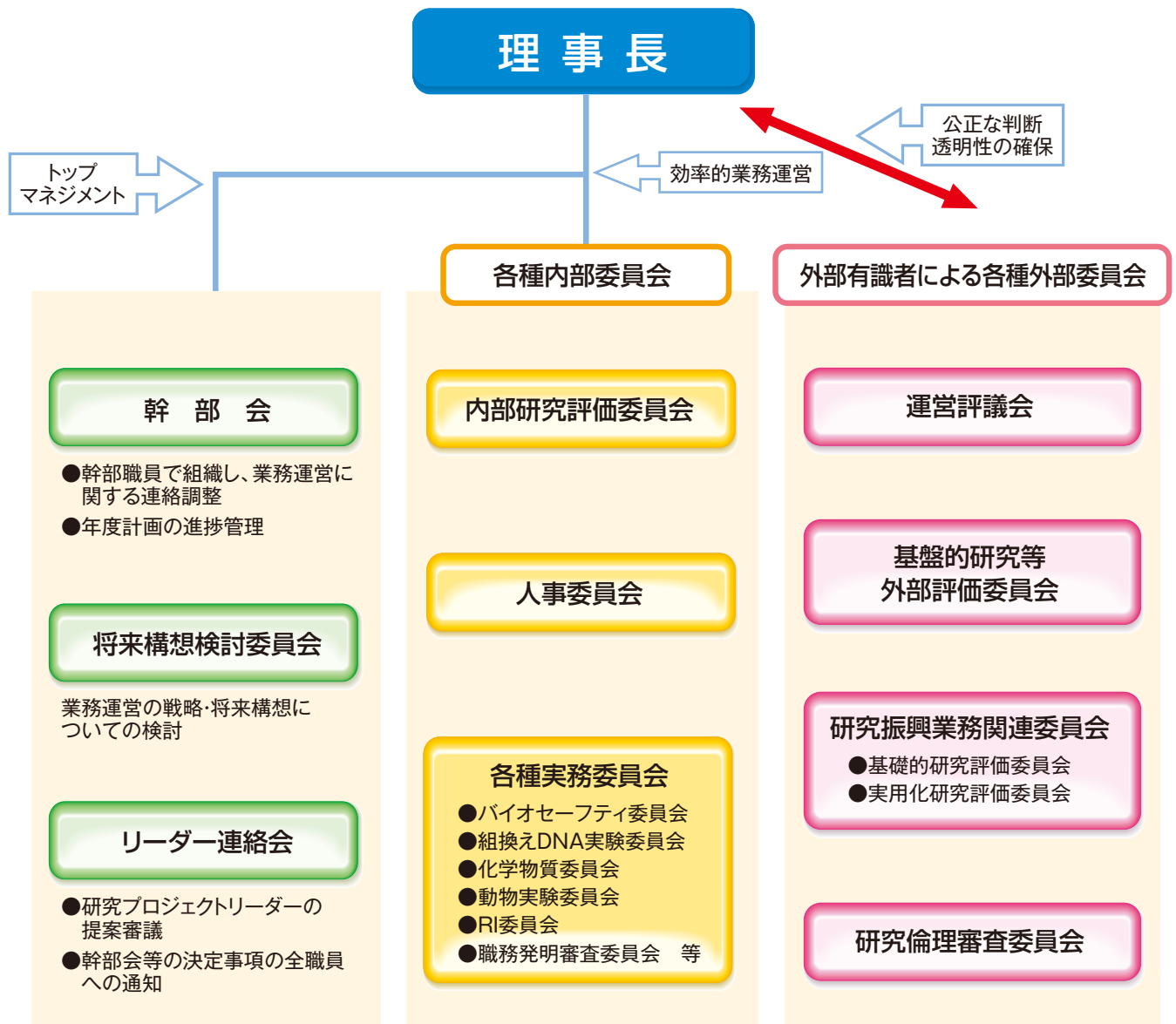
平成21年度予算額	130.1億円
(内訳)	
・運営費交付金	111.5億円
・施設整備費補助金	2.6億円
・政府出資金	8億円
・その他	8億円



組織図



医薬基盤研究所における 業務運営体制



第1期中期計画の概要と達成状況

□策定:平成17年4月1日

□計画期間:平成17年度～平成21年度

主な計画項目と達成状況

第1 業務運営の効率化に関する目標を達成するためにとるべき措置

業務運営の効率化に伴う経費節減等

・研究開発振興業務に係る一般管理費（退職手当を除く。）の中期計画予算は、平成16年度と比べて15%程度の節減額を見込む。
⇒(達成状況) 平成21年度は平成16年度比約32.2%の節減となり、計画目標を達成した。

・研究開発振興業務以外の業務の運営交付金に係る一般管理費（退職手当を除く。）の中期計画予算は、平成17年度と比べて12%程度の削減額を見込む。
⇒(達成状況) 平成21年度は平成16年度比約15.1%の節減となり、計画目標を達成した。

・研究開発振興業務に係る事業費（競争的資金を除く。）の中期計画予算は、平成16年度予算と比べて5%程度の節減額を見込む。
⇒(達成状況) 平成21年度は平成16年度比約19.3%の節減となり、計画目標を達成した。

・研究開発振興業務以外の業務の運営交付金に係る事業費の中期計画予算は、平成17年度と比べて4%程度の削減額を見込む。
⇒(達成状況) 平成21年度は平成16年度比約11.8%の節減となり、計画目標を達成した。

第2 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項に係る目標を達成するためにとるべき措置

A 全体的事項

成果の普及及びその活用の促進

・基盤的研究部及び生物資源研究部の研究成果につき年間60報以上の査読付き論文を科学ジャーナル等に掲載する。
⇒(達成状況) 平成21年度は138報を掲載し、計画目標を達成した。

・本中期計画期間内に25件以上の特許出願を行う。
⇒(達成状況) 平成21年度末で累計34件となり、計画目標を達成した。

B 個別的事項

○基盤的技術研究

(1) 医薬品安全性予測のための毒性学的ゲノム研究

・150個の化合物について、遺伝子発現データ等を格納したデータベースを完成する。
⇒(達成状況) 計画目標通りデータベースを完成した。

(2) ヒト試料を用いた疾患関連たんぱく質の解析研究

・疾患により変動する約400個の新規たんぱく質を見出す。
⇒(達成状況) 平成21年度末で累計882個の新規たんぱく質を発見し、計画目標を達成した。

(3) 疾患関連たんぱく質の有効活用のための基盤技術研究

・細胞に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する。
⇒(達成状況) 計画目標通りライブラリー構築法を開発した。

(4) 新世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究

・ヒトヘルペスウイルス等について、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。
⇒(達成状況) 計画目標通り宿主レセプター及びウイルス因子を同定した。

(5) 新世代抗体産生基盤研究

・ヒト型抗体産生系、ヒトの免疫細胞誘導法を確立する。
⇒(達成状況) 計画通りヒト型抗体産生系、ヒトの免疫細胞誘導法を確立した。

(6) 遺伝子導入技術の開発とその応用

・画期的な遺伝子導入・発現制御技術を開発する。
⇒(達成状況) 計画目標通り「制限増殖型アデノウイルス」等画期的な遺伝子導入技術等を開発した。

○生物資源研究

(1) 遺伝子

・神経疾患関連遺伝子約400個以上のcDNAクローンを収集する。
⇒(達成状況) 神経疾患関連遺伝子は平成21年度末累計で466個となり計画目標を達成した。

(2) 培養細胞

・年間供給件数約3500件を達成する。
⇒(達成状況) 平成21年度の年間供給件数は5710件となり、計画目標を達成した。

(3) 実験用小動物

・10系統の疾患モデル動物を開発する。
⇒(達成状況) 平成21年度末累計で16系統開発し、計画目標を達成した。

(4) 薬用植物

・種子について新たに2000点以上を保存する。
⇒(達成状況) 平成21年度末の新たな保存件数は2545件となり、計画目標を達成した。

(5) 霊長類

・高品質研究用カニクイザル年150頭を安定的に供給する体制を確立する。
⇒(達成状況) 平成21年度は321頭を供給し、計画目標を達成した。

○研究開発振興

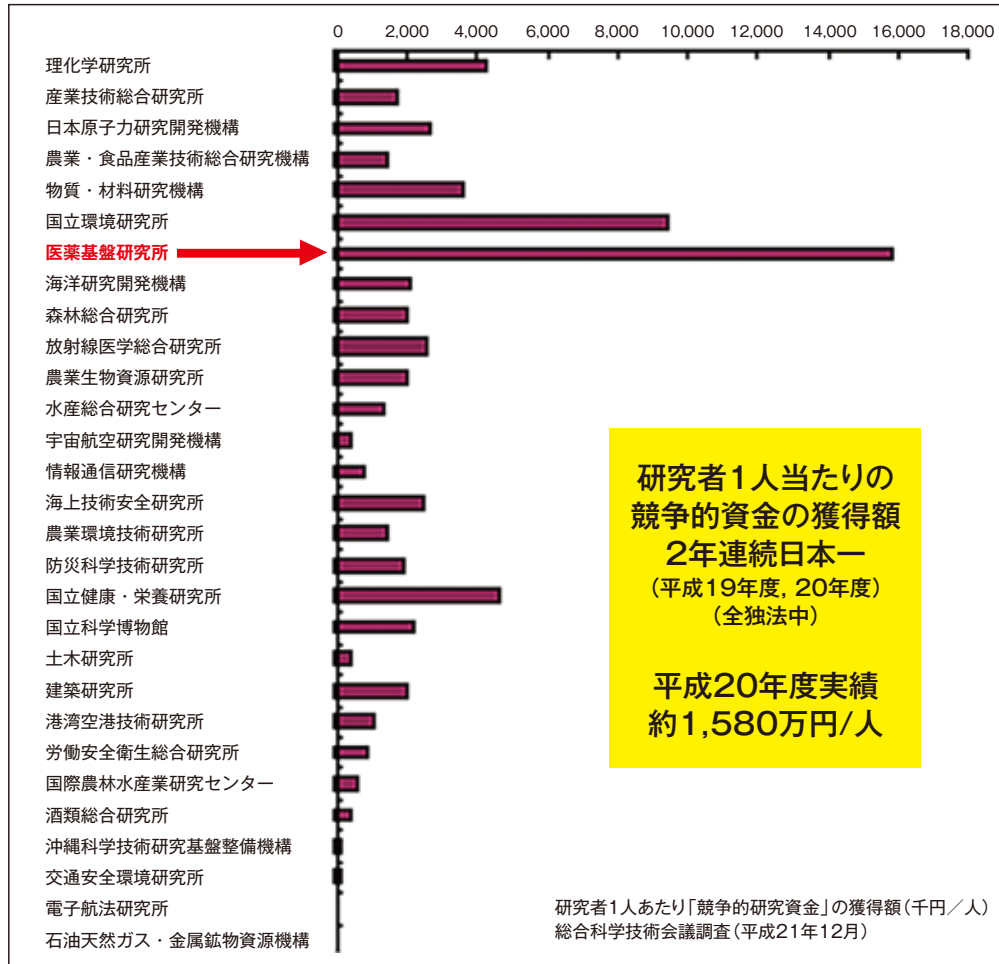
・基礎研究推進事業に係る採択課題（指定研究除く。）の1件当たりの特許出願件数を、中期目標期間前の5年間の平均件数と比べ、10%以上増加させる。
⇒(達成状況) 採択課題1件当たりの特許出願件数は、中期計画5年間平均で1088件で、中期目標期間前の5年間平均と比べ約14.9%の増加で、計画目標を達成した。

・基礎研究推進事業に係る新規採択課題の公募締切から採択決定までの期間を、中期目標期間前の5年間の平均期間と比べ0.5ヶ月程度短縮する。
⇒(達成状況) 平成22年度の公募では、中期目標期間前の5年間の平均期間と比べ、約0.76ヶ月短縮し、計画目標を達成した。

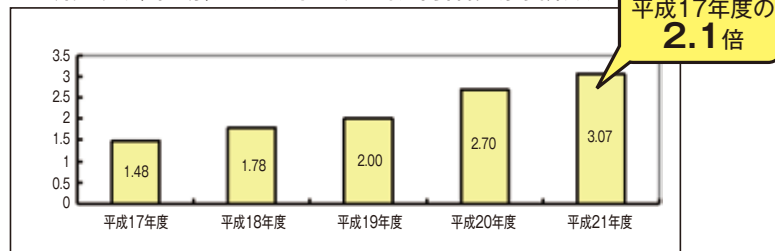
研究のアクティビティ

競争的資金獲得の状況

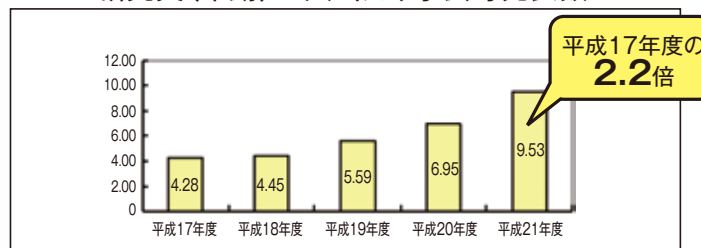
平成20年度実績



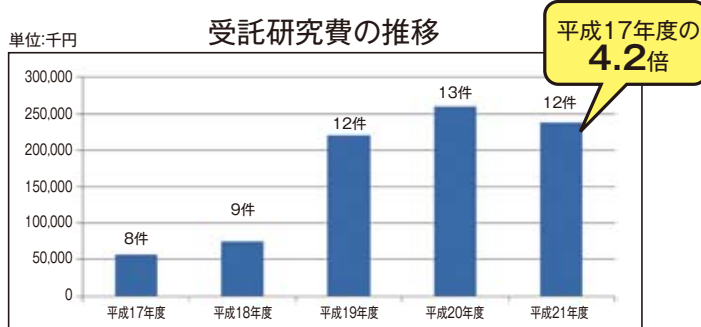
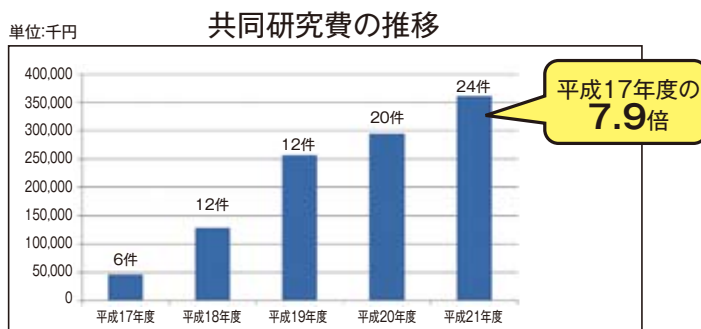
研究員(常勤)一人当たり査読付論文掲載数



研究員(常勤)一人当たり学会等発表数

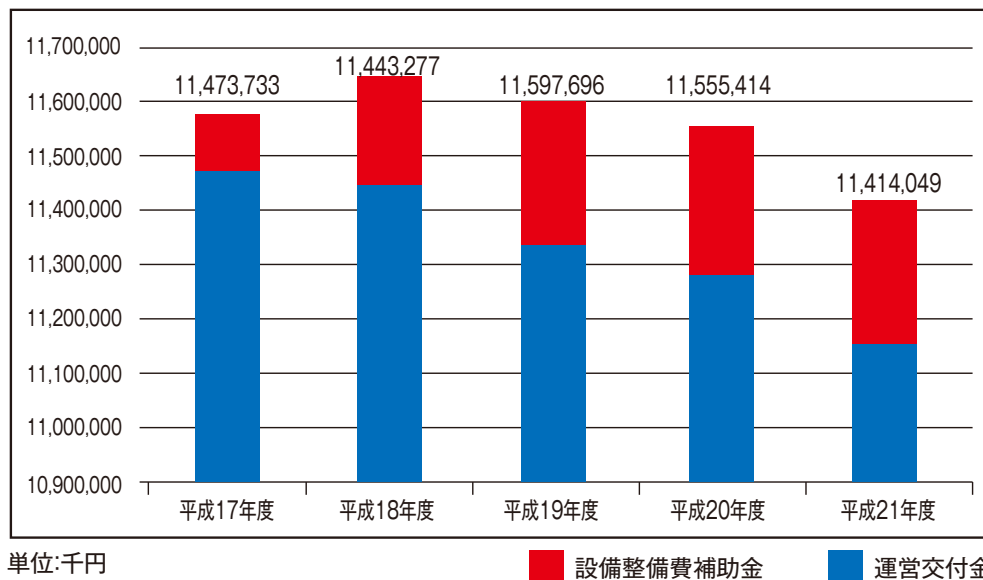


研究のアクティビティ



予算額の推移

予算額(運営交付金+設備整備費補助金)の推移



主な成果・実績・トピックス

新しい医薬品を開発するには、20年程度の年月と1000億円規模の研究開発費が必要と言われている。また近年開発が進められている医薬品は、遺伝子組み換え、蛋白質解析、DDS、エピゲノム等正に先端技術の集合体であり、一朝一夕に新薬誕生という実績があげられる訳ではない。

医薬基盤研究所は設立後5年の若い機関でその規模も決して大きくはないが、フォーカスを当てた戦略的な事業推進により、第1期では以下のような成果・実績をあげることができた。

(1) スーパー特区（先端医療開発特区）の採択

内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省が平成20年度に公募を行った「スーパー特区（先端医療開発特区）」（応募件数：143件）に、医薬基盤研究所を中心とする2つの研究課題が採択された。

① 次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト

山西弘一（独立行政法人医薬基盤研究所理事長兼研究所長）

事業の概要

新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど、感染症に対する「次世代高付加価値型ワクチン」の実用化

- ☆ **新型インフルエンザワクチン**
 - ・ウイルスバンクを用いたあらゆる型に対応可能
- ☆ **「噴霧する」ワクチン、「貼る」ワクチン、「飲む」ワクチン**
 - ・注射器を使わずに簡便・安価に効果を高めたワクチン
- ☆ **生産効率やワクチン効果を高めたワクチン**
 - ・複数の感染症に有効、新規アジュバントの活用

次世代ワクチンに関する臨床・非臨床・アジュバントのガイドライン作成

☆ 薬事法上の審査基準に反映

目指す成果の社会的意義・有用性

- **安心・安全な社会の実現**
 - ・新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど国家的な緊急・重要な課題を次世代ワクチン技術で解決
- **国際貢献**
 - ・注射器不要のワクチンが途上国に普及して国際貢献を実践
 - ・副反応被害原因の低減に貢献
- **ワクチン産業の高度化**
 - ・ワクチン生産効率が飛躍的に上昇し国際競争力が強化

(ワクチン市場は今後10年で3.5倍の拡大が予測) 2003年 600億円→2013年 2100億円

研究体制

次世代・感染症ワクチン・イノベーション特区推進協議会（事務局：医薬基盤研）

開発

- ・(財)阪大微生物病研究会
- ・大塚製薬(株)
- ・ディナベック(株) 他

研究

- 医薬基盤研、感染研、東大医科研、阪大微研、北大、阪大工・薬、農研機構

治験・臨床研究

- ・国立病院機構
- ・東大医科研附属病院 他

「医・工・農・薬」連携
オールジャパン研究体制

医薬品医療機器
総合機構

種まづくり(ガイドライン作成)

研究代表者: 山西弘一

動物実験

(独)医薬基盤研究所
産長類医学科学センター

② ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築

水口裕之（独立行政法人医薬基盤研究所プロジェクトリーダー）

事業の概要

新規 in vitro 毒性評価系の構築

- iPS細胞の品質管理法開発・標準化 等評価系構築の基盤整備
- ヒトiPS細胞を用いた新規評価系を構築し、世界で初めて目的細胞（肝細胞等）ごとにあらゆる毒性をハイスループットでスクリーニングする

毒性試験ガイドライン案の作成

- 薬事法上の新薬承認審査基準に反映させる

iPS細胞の実用化第1号へ

目指す成果の社会的意義・有用性

- **日本の製薬企業の国際競争力の強化**
 - 新薬開発中止原因の20%が「毒性の判明」
 - 新規毒性スクリーニング系構築で開発コスト削減
- **動物実験に代わる新規スクリーニング系の構築**
 - 動物実験における「種差の壁」を克服
 - 生体組織との性質・機能の乖離が少ない
- **テーラーメイド医療の実現へ**
 - 個々人の体質の違いによる医薬品の副作用を事前に予測

日本がiPS細胞の創薬応用で世界をリード

研究体制

京都大

慶応大、ハーバード大等
国内外iPS細胞研究機関

共同研究推進

医薬基盤研、国立衛研、国立成育医療センター
国立病院機構大阪医療センター、
国立がんセンター、熊本大学

日本製薬工業協会

新規 in vitro 毒性評価系構築 毒性試験ガイドライン案作成

医薬品医療機器総合機構

協力

また、基盤研の研究者（仲 哲治プロジェクトリーダー、堤 康史プロジェクトリーダー）が研究分担者として参画した研究課題（「免疫先端医薬品開発プロジェクト」研究代表者：岸本忠三大阪大学教授）もスーパー特区に採択され、基盤研が推進する、「次世代ワクチン」「iPS細胞創薬応用」「免疫先端医薬品」といった分野の研究が、何れも国家レベルの重要な先端研究として認められることとなった。

主な成果・実績・トピックス

(2)「基盤的技術」の実用化

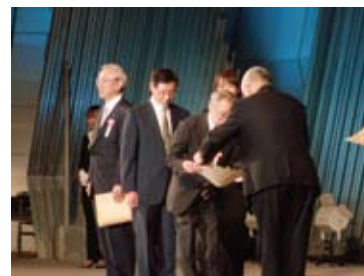
医薬基盤研究所は、複数の製薬企業等に共通に必要な「基盤的技術」を研究して開発への橋渡しを行うことが、最も重要なミッションであり、そのため以下のような複数の製薬企業等が参画する国家プロジェクト等を推進してきた。

- ①トキシコゲノミクス・プロジェクト
(平成14～18年度)
製薬企業15社との共同研究
- ②トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
(平成19～23年度)
製薬企業13社との共同研究
- ③創薬プロテオームファクトリー事業
(平成15～19年度)
製薬企業20社との共同研究
- ④疾患関連創薬バイオマーカー探索研究
(平成20～24年度)
製薬企業4社との共同研究
- ⑤疾患モデル動物研究プロジェクト
(平成17～21年度)
製薬企業等4社からの受託研究
- ⑥ワクチン開発(アジュバント)共同研究
(平成20～22年度)
ワクチンメーカー4社との共同研究

これらのなかでも、とりわけトキシコゲノミクス・プロジェクト及びそれに続くトキシコ2期としてのトキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトは、10社を超える日本の大手製薬企業がすべて参画した国家プロジェクトであり、設立当初からの基盤研の看板事業でもあった。

当プロジェクトの最大の成果は、約150化合物の毒性データ・遺伝子発現データとして、約8億件の世界最大規模のトキシコゲノミクスデータベースを整備したことである。

当プロジェクトに参加した製薬企業は、このデータベースを使用して自社内で毒性のスクリーニングを行うなど、既に実用化段階に入っており、平成22年5月には内閣府の産学官連携功労者表彰(日本学会会議会長賞)を受賞するなど、日本の産学官連携の成功事例として社会から高い評価をいただいた。



第8回産学官連携功労者表彰 表彰式(平成22年6月5日、京都)

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(平成19～23年度)

「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」

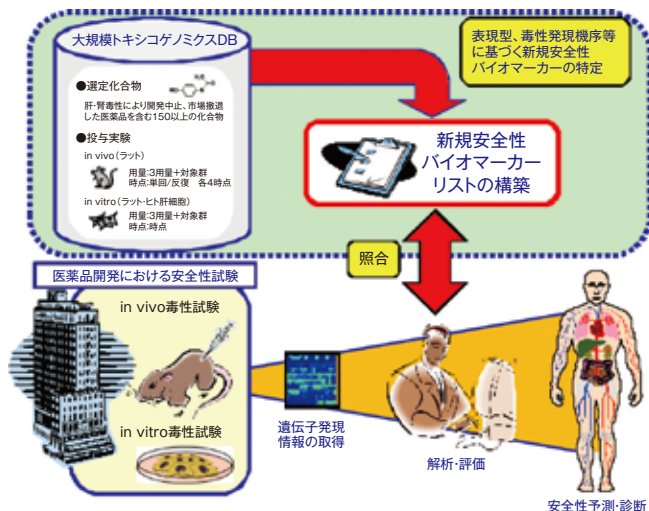
- 国立医薬品食品衛生研究所 副所長 大野 泰雄
- (独) 医薬基盤研究所創薬基盤研究部プロジェクトリーダー
同志社女子大学薬学部 学部長・教授 漆谷 徹郎
- TGP2プロジェクト参加企業13社

アステラス製薬(株)	小野薬品工業(株)	塩野義製薬(株)	大日本住友製薬(株)
エーザイ(株)	キッセイ薬品工業(株)	住友化学(株)	武田薬品工業(株)
大塚製薬(株)	㈱三和化学研究所	第一三共(株)	田辺三菱製薬(株)
			中外製薬(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

主な成果・実績・トピックス

また、基盤研では次世代ワクチン開発の研究とともに、厚生労働科学研究費補助金の研究課題「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究(平成19～21年度)」(研究代表者:山西弘一)を実施し、同課題の研究班によりガイドラインの原案を作成したが、厚生労働省ではこの原案をもとに意見募集を実施し、平成22年5月には「感染予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」及び「感染予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」を策定した。

これらのガイドラインも、一企業に対するメリットに留まらない社会共通基盤としての、基盤研の研究成果であり、レギュラトリー分野の基盤的技術の実用化と言える。



(3) 主なトピックス

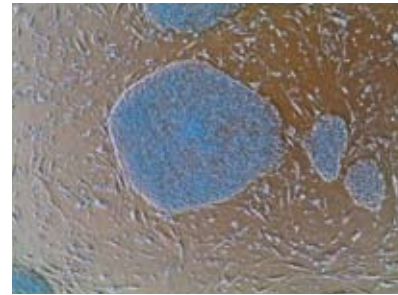
その他、第1期における基盤研の研究成果、事業実績に関する主なトピックスは以下のとおりである。

① 京都大学・山中伸弥教授のヒトiPS細胞研究をいち早く基礎研究推進事業に採択

平成18年度の基盤研の「保健医療分野における基礎研究推進事業(第二次募集)」において、京都大学・山中伸弥教授の研究課題「人工万能幹細胞の創製及び再生医療への応用」を採択し、後の山中教授によるヒトiPS細胞樹立(平成19年11月)の世界的発明を創出する原動力となった。

② 基盤研によるヒトiPS細胞の提供(分譲)制度の創設

基盤研の細胞資源研究室により、ヒトiPS細胞を国内の研究機関(平成21年4月から)及び民間企業(平成21年12月から)に提供(分譲)する制度を、京都大学に続いて立ち上げた。



③ 希少疾病用医薬品等開発振興事業による新薬創出

基盤研の「希少疾病用医薬品等開発振興事業」により第1期中期計画期間中に助成を行ったのは70件、うち助成が終了したのは31件、新薬の承認段階まで達したのは20件であった。

承認取得例:ムコ多糖症I型治療薬、新型インフルエンザワクチン(H5N1)他

④ 薬用植物資源研究センターの研究成果による商品化

基盤研の「薬用植物資源研究センター北海道研究部」の研究成果により、北海道北部地域で栽培可能なハトムギ新品種「北のはと」を開発して以下のような商品が販売され、地元の産業振興や町おこし等に多大な貢献を果たした。



サプリメント「BIOREX」(60粒入り)(株)ポーラ
2009年3月発売



ヨクイニン
(株)Jハーブ



精白時の副産物「ヌカ」を使った石鹸
「雪のはとら」
〔北海道医療大発ベンチャー(株)植物エネルギー〕

トキシコゲノミクスプロジェクト (平成17年4月～19年3月)

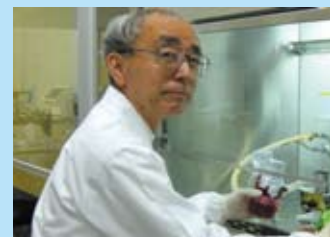
Laboratory of Toxicogenomics

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト (平成19年4月～)

Laboratory of Toxicogenomics Informatics

設置：平成17年4月

医薬品安全性予測のための毒性学的ゲノム研究



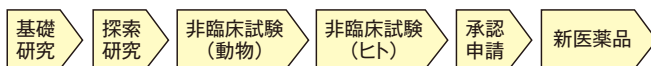
プロジェクトリーダー 漆谷 徹郎

研究の概要

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト(以下,TGP2)は,(独)医薬基盤研究所,国立医薬品食品衛生研究所および日本を代表する製薬企業13社が参加する官民共同プロジェクトです。TGP2では,第1期プロジェクト(トキシコゲノミクスプロジェクト)が構築した質・量ともに世界レベルにあるトキシコゲノミクスデータベースを最大限に活用し,新規安全性バイオマーカーの開発,ヒト外挿性の向上,レギュラトリーサイエンスの基盤形成を目的とした研究を推進しています。

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

新たな医薬品安全性評価手法の開発、新薬開発の効率化・加速化に向けて



トキシコゲノミクスプロジェクト

期間 2002.4～2007.3
官民共同研究
医薬基盤研究所+
国立医薬品食品衛生研究所+製薬企業15社

創業研究の初期段階の効率化
→参加企業で運用開始

・150化合物の毒性データ・遺伝子データを駆逐
最良の品質でデータ量は世界最大規模

・TG-GATEsを開発
Database (データベース), Analyzer (解析),
Predictor (安全性予測)

予測例

非遺伝毒性肝
発がん予測

創業研究の初期段階で
利用

- ・毒性類似化合物の予測
- ・単回投与から長期毒性予測
- ・医薬品候補化合物のランク付け
- ・毒性メカニズム解析

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

期間 2007.4～2012.3
官民共同研究
医薬基盤研究所+
国立医薬品食品衛生研究所+製薬企業13社

非臨床試験・臨床試験の効率化

研究概要

安全性バイオマーカーの探索と応用
・インフォマティクスを駆使した安全性バイオマーカー探索

ヒト外挿性の向上
・血液のトランスクリプトーム
・血液中マイクロRNA
・血漿中mRNA

レギュラトリーサイエンスの基盤形成
・遺伝子発現解析のバリデーション

予測例

遺伝子A発現値
安全性(毒性)
予測アルゴリズム

- ・研究開発期間の短縮・コスト削減
- ・より安全性の高い医薬品の開発

研究の概要

トキシコゲノミクスデータベースの構築

ラットに化合物(主に医薬品)を暴露した際の肝臓(一部腎臓を含む)における遺伝子発現をAffymetrix GeneChipによって測定しました。また,典型的な毒性検査データについても取得しました。さらに,ラットおよびヒト肝細胞を用いた実験も実施し,平成18年度までには,150以上の化合物に関する8億以上の遺伝子発現情報を取得しました。これらのデータはTG-GATEs (Genomics Assisted Toxicity Evaluation System)と呼ばれる解析および予測システムに集積しました。構築したトキシコゲノミクスデータベースは,質・量ともに世界トップレベルのデータベースと言えます。

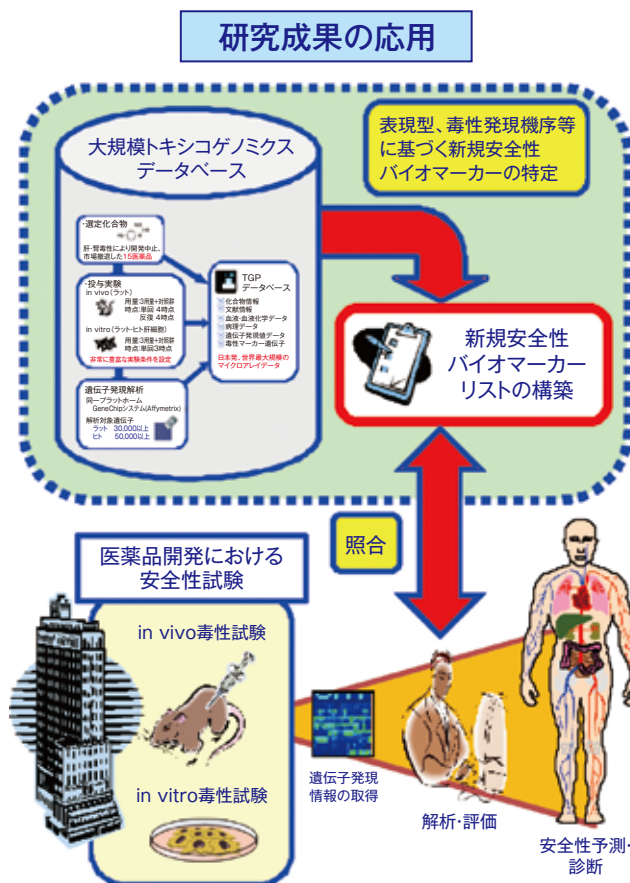
安全性バイオマーカー探索研究

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種の抽出を完了しました。現在,これらのバイオマーカー候補のうち,少なくとも非臨床レベルで応用可能なマーカーを10種,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種特定しています。最終年度までには,非臨床レベルで応用可能なバイオマーカー30種の特定を目標としています。

レギュラトリーサイエンスの基盤整備

AffymetrixおよびAgilentのチップを用い,遺伝子発現データを取得する際の施設内あるいは施設間誤差等に係るバリデーション試験を完了しました。研究成果は,論文にまとめ公表する予定になっています。

研究成果の応用

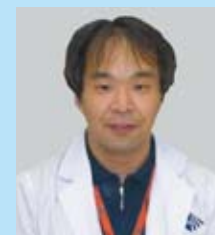


創薬プロテオミクスプロジェクト

Laboratory of Pharmaceutical Proteomics

設置：平成17年4月

プロテオミクスを活用した創薬基盤技術の開発

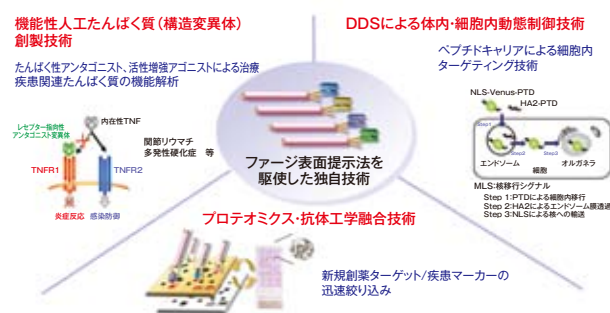


プロジェクトリーダー 堤 康央

研究の概要

創薬プロテオミクスプロジェクトでは、画期的医薬品の開発に資する創薬基盤技術の開発を目的に、プロテオミクスを駆使した疾患関連たんぱく質の探索と、それにより見出した医薬品シーズ・創薬ターゲットとなりうるたんぱく質を有効活用するための基盤技術の開発に取り組んできました。具体的には、ファージ表面提示法によるたんぱく質ライブラリの手法を応用した機能性人工たんぱく質創製技術や、細胞内へ高分子薬物を送達可能とするペプチドキャリア創製技術、また、抗体ライブラリとプロテオーム解析法を融合することによる疾患マーカー・創薬ターゲットの迅速絞り込み技術を確立しました。これら技術を用いることにより、自己免疫疾患の新規治療薬候補の創製や、難治がんの分子標的候補を同定することに成功しており、今後、創薬基盤技術として広く応用されるものと期待されます。

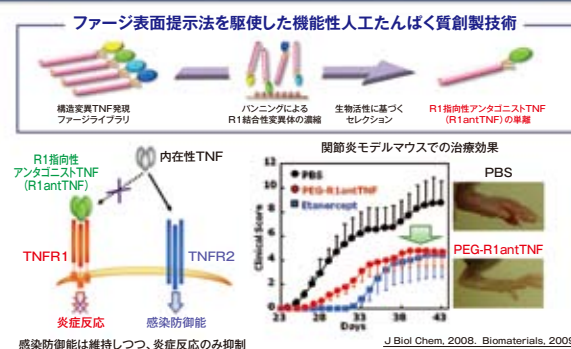
画期的医薬品開発に資する創薬基盤技術の開発



研究の成果

本プロジェクトでは、上記の創薬基盤技術を確立するとともに、それら技術を用いることで、難治性疾患に有効な新規治療薬の創製に成功しています。一例として、機能性人工たんぱく質創製技術により世界に先駆けて創製したレセプタータイプ指向性アンタゴニストTNF (R1antTNF) は、従来のTNF阻害薬が有する副作用の問題点を克服した次世代型たんぱく質医薬であり、慢性関節リウマチや、多発性硬化症等のモデルマウスにおいて顕著な治療効果を示すとともに、副作用（感染リスク上昇、脱髄症状悪化等）を回避できる可能性が示されました。一方、疾患マーカー・創薬ターゲットの迅速絞り込み技術の成果として、各種難治がんの新規疾患バイオマーカー・治療標的として有望な候補たんぱく質を多数同定することに成功し、現在、それらに対する治療薬・診断薬の開発に展開しています。有効な治療薬の確立が待望される自己免疫疾患やがんなどの難治性疾患に対して、新たなコンセプトに基づく医薬品候補を創製できたことは特筆すべき成果であり、我が国の創薬研究推進に貢献するものと期待されます。

新規自己免疫疾患治療薬（次世代型抗TNF薬）の開発



代謝シグナルプロジェクト

Laboratory of Cell Signaling and Metabolism
設置：平成18年1月
糖・脂質代謝シグナルの解明とその応用



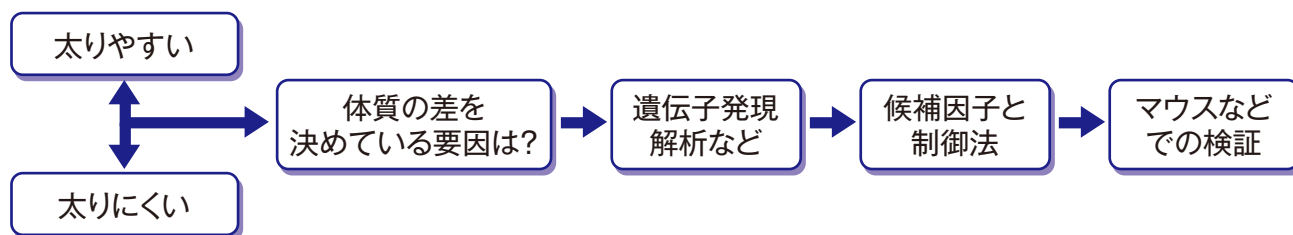
プロジェクトリーダー 竹森 洋

—新規肥満関連シグナルの発見—

研究の概要

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、早期での治療により合併症を予防することができ大幅な医療費削減につながるものと期待されています。当プロジェクトでは前中期計画において、生活習慣病の治療や予防の基盤構築を目指し、食物栄養素や飽食・飢餓状態で特異的に発現が変動する因子の絞り込みを行いました。そのうち1つは、マウスに高脂肪・高炭水化物・高コレステロール

といった西洋風の過栄養の食事を取させた際に誘導され、また、老化に伴って減少することに気づきました。その因子は過剰なカロリーを適切に貯蔵・消費・排出するために欠かせない飽食シグナルを構成する因子と予想されます。この飽食シグナルを制御することは、日本人特有の太り過ぎではないが生活習慣病にかかりやすいという体質を克服することができ、健康寿命の延長に繋がることが期待されます。



研究の成果

食事依存的ならびに加齢によって発現が変動する遺伝子を破壊したマウスを作製しました。このマウスはいかなる食事を摂取しても太ることはありませんでした。体重が軽い原因は、肝臓と内臓脂肪組織での脂肪蓄積が無いためでした。通常、我々は過剰なカロリーを摂取すると、脂肪組織や肝臓で余剰エネルギーを中性脂肪に変換して貯蔵しますが、このマウスは過剰なカロリーに反応することができないため、エネルギーを漏出していました。また、エネルギー漏出が原因となり、たえず血糖値が低いため摂食量は5割増しとなって

いました。このエネルギー漏出経路を解明することができれば、肥満や糖脳病の克服に役立つと期待されます。また、ヒトの遺伝子には多型が存在し、アジア人とヨーロッパ人/アフリカ人では全くパターンが異なります。日本人特有の隠れメタボ体質を規定する因子である可能性が濃厚です。さらに、血中コレステロール代謝や肝機能にも重要であることが示されました。現在は生活習慣病以外でも肝炎等の難治性疾患克服に向けた創薬コンセプトの確立を目指して、漢方薬成分等を利用した安全な制御法開発の研究を行っています。

右が遺伝子破壊マウス



何を食べても太らないマウス

肝臓と内臓脂肪

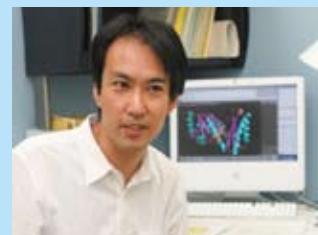
皮下脂肪

バイオインフォマティクスプロジェクト

Laboratory of Bioinformatics

設置：平成18年10月

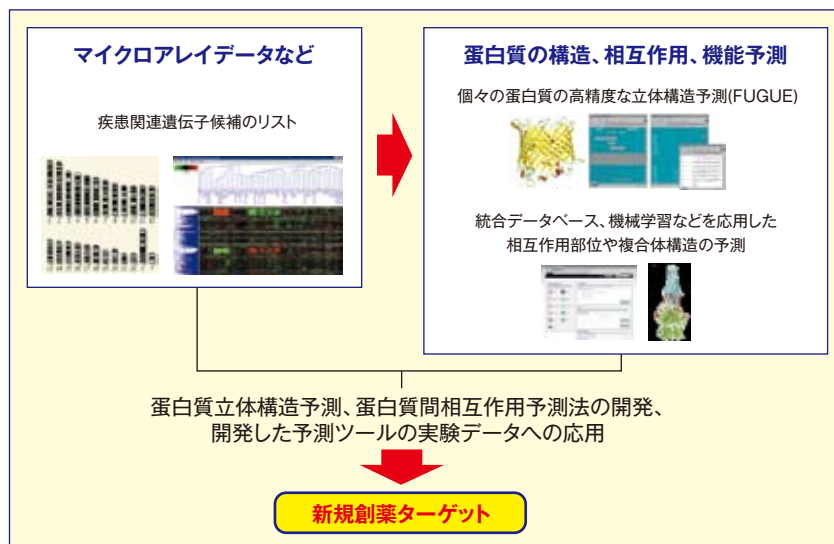
創薬に向けたバイオインフォマティクス研究



プロジェクトリーダー 水口 賢司

研究の概要

本プロジェクトは、バイオインフォマティクス及び計算生物学分野の最新の技術を活用し、疾患に潜在的に関与する各タンパク質が、どのような分子機能を発揮し、どのような相手と相互作用するかなどについて、具体的な問題に取り組みながら必要な新規方法論開発を行い、創薬を支援することを目的としています。特に、ゲノム配列、蛋白質立体構造などの大規模実験データから新たな知識を引き出し、難治性疾患に関する新規創薬ターゲットを発見することを中心課題として、アルゴリズム開発、個々の疾患への応用の両面に取り組んでいます。



研究の成果

I. 新規創薬ターゲット同定支援の統合データベース“TargetMine”の開発

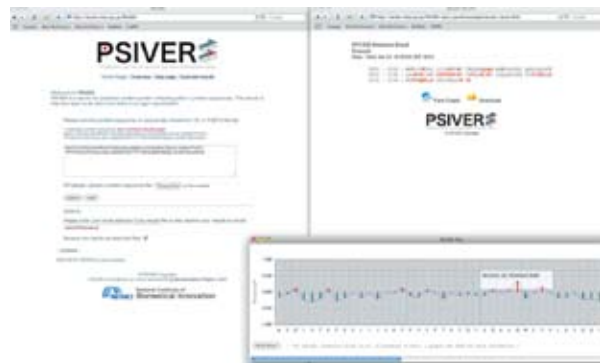
ゲノミクスなどの実験から多数の疾患関連候補遺伝子が見いだされても、対象を絞りこんで次の実験を行ない、最終的に新規創薬ターゲットの創出まで進めないのが、現在の創薬の大きな問題になっています。本プロジェクトでは、公共データベース中の情報を効率よく抽出し、タンパク質ネットワークの視点からターゲット候補の優先付けを支援するデータベースシステム“TargetMine”を開発しました。このシステムを用いて、感染症、慢性炎症性疾患やその他の難病に関する実験データを解析し、一部については、400個以上の候補遺伝子から数個を絞り込み、それらの遺伝子が実際に疾患に関与することの実験的検証に成功しました。



新規創薬ターゲット同定支援の統合データベース“TargetMine”

II. タンパク質の構造、機能や相互作用部位の予測

特定の創薬ターゲット候補が絞り込めても、その分子機能を理解し、低分子やペプチド、抗体などで分子機能の制御を行なうことは容易ではありません。本プロジェクトでは、従来からの、タンパク質のアミノ酸配列のみから立体構造を予測する方法 (<http://tardis.nibio.go.jp/fugue/>) に加えて、タンパク質上のDNA結合部位 (<http://tardis.nibio.go.jp/netasa/sdcpred/>) や、他のタンパク質との相互作用部位を予測する方法を開発しました。特に後者の方法“PSIVER”を用いて、疾患に関わる重要なタンパク質間の相互作用部位を予測して、実験的な検証に成功し、この相互作用を妨げるペプチドの設計による創薬への道を開きました。



タンパク質-タンパク質間相互作用部位予測法“PSIVER”
<http://tardis.nibio.go.jp/PSIVER/>

プロテオームリサーチプロジェクト

Laboratory of Proteome Research

設置：平成21年1月

新規バイオマーカータンパク質・ペプチドの同定と機能解析

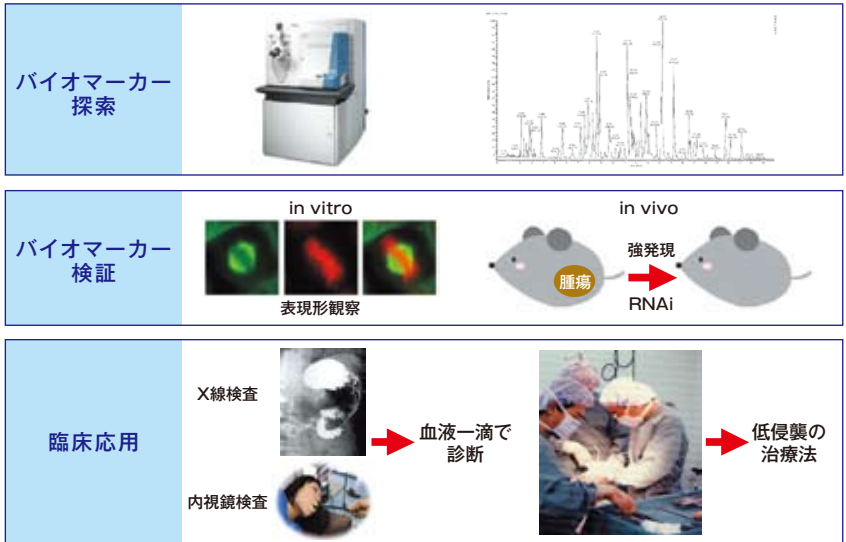


プロジェクトリーダー 朝長 毅

研究の概要

本プロジェクトでは、最新のプロテオーム解析技術と分子生物学・細胞生物学的手法を駆使して、難病・難治性疾患のバイオマーカー候補タンパク質の探索とその機能解析を行い、臨床に応用できる真のバイオマーカーを発見することを目的としています。

1. 最新の高精度次世代質量分析計を駆使したバイオマーカー探索
2. ヒトの臨床検体を用いた研究
3. 機能解析から多検体を用いた検証まで、バイオマーカーの臨床応用を念頭においた解析



研究の成果

1. 次世代プロテオミクス解析技術による大規模なバイオマーカー候補タンパク質の探索とその定量法の開発

最新の次世代質量分析計を用いて、がんの原因となるタンパク質を大規模に網羅的に探索しました。また病気の診断が血液や尿などで簡便かつ迅速にできるタンパク質の定量法を開発しました。



LTQ Orbitrap



QSTAR Elite



QTRAP 5500



Synapt HDMS



maXis



Ultraflex III

2. バイオマーカー候補タンパク質の機能解析

これまでの探索で見つかったタンパク質の中でeIF4H isoform 1の機能解析を行い、食道がんや大腸がんを促していることを突き止めました。このタンパクを正常な細胞の中で強く発現させ、ヌードマウスの皮下に移植すると腫瘍が形成され、逆に癌細胞中の発現を抑制すると、移植した腫瘍が縮小することが判明しました。さらに、正常細胞中ではこのタンパク質は細胞増殖に影響は見られません。この結果は食道がんや大腸がんの新しい抗がん剤開発につながると期待されます。



control



eIF4H overexpression

感染制御プロジェクト

Laboratory of Virology and Vaccinology

設置：平成17年4月

次世代ワクチン・抗ウイルス剤開発基盤研究



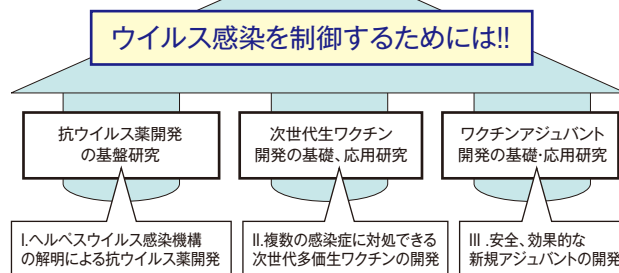
プロジェクトリーダー 森 康子

研究の概要

次世代ワクチン抗ウイルス剤の開発に繋がる基盤研究

インフルエンザ、SARSなどの新興・再興感染症に対処するためには、早急に対応できるワクチン、抗ウイルス剤およびその効果的な投与方法の開発が必要です。感染制御プロジェクトでは、ウイルス感染を制御するために、1.抗ウイルス薬開発の基盤研究 2.次世代ワクチン開発の基礎、応用研究 3.ワクチンアジュバント開発の基礎・応用研究 という3つの課題を柱として研究を行ってきました。そして具体的には、1.ヘルペスウイルス感染機構の解明、2.複数の感染症に対処できる次世代多価生ワクチンの開発研究、3.安全、効果的な新規アジュバントの開発について研究をすすめてきました。

次世代ワクチン抗ウイルス剤の開発に繋がる基盤研究



研究の成果

I.ヘルペスウイルス感染機構の解明による抗ウイルス薬開発

ヘルペスウイルスは、初感染後、宿主に潜伏感染し、宿主の免疫能が低下した場合、再活性化し宿主に病気を引き起こします。近年、移植医療などの進歩に伴って潜伏感染していたヒトヘルペスウイルス6が再活性化し、脳炎などを引き起こし、時には致死的となることが知られていますが、その効果的な治療薬はあまりありません。我々は、ヘルペスウイルスの感染に関わる因子を解明することにより、その機能を抑制する抗ウイルス薬の開発に繋げていくことを考えて研究を行いました。そして、水痘帯状疱疹ウイルスおよびヒトヘルペスウイルス6の感染機構に関与する因子を複数同定し、これらが抗ウイルス剤のターゲットとなり得る可能性を示唆しました(図1)。

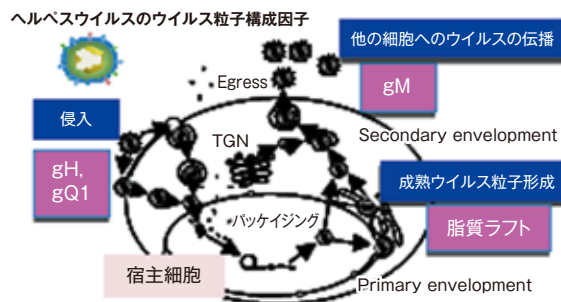


図1.ヘルペスウイルスの宿主細胞への侵入、細胞内成熟ウイルス粒子形成および他の細胞へのウイルスの伝播の過程に関与するウイルスあるいは宿主因子を同定した。

II.複数の感染症に対処できる次世代多価生ワクチンの開発

数種類の生ワクチンを投与する(混合ワクチン)ことは接種者の負担の軽減に役立つ一方、各々のワクチンウイルスが生体内で増殖することになり臨床反応がそれだけ強くなる可能性があります。また、ワクチンの効果が減弱するとも言われています。我々は、すでに実用化されている水痘生ワクチンにムンプスウイルス抗原をコードする遺伝子を組み込むことで、水痘帯状疱疹ウイルスおよびムンプスウイルスの双方に対する抗体を産生させることに成功し、複数のウイルス感染を予防する多価ワクチンの作製が可能であることを示しました(図2)。

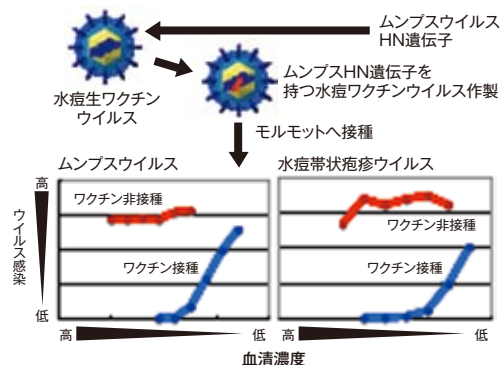


図2.ムンプスウイルスHN遺伝子を挿入した水痘生ワクチンをモルモットに接種することにより、双方のウイルスに対する防御免疫応答を誘導した。

III.安全、効果的な新規アジュバントの開発

不活化ワクチンを接種した場合、主に液性免疫しか誘導できないことが多く、その効果の持続は短いものです。そこで細胞性免疫も誘導でき、且つ異なった抗原に対しても交叉防御を誘導できる新規ワクチンアジュバントの探索を行う必要があります。我々は、安全、効果的な新規アジュバントとして、大阪大学大学院工学研究科の明石教授らとの共同研究によりポリ- γ -グルタミン酸ナノ粒子(γ -PGA-NPs)のアジュバントとしての可能性について検討しました。その結果、 γ -PGA-NPsがインフルエンザワクチンの皮下接種用のワクチンアジュバントとして、極めて効果的な働きを示す他、経鼻接種においてワクチン株と異なるウイルスに対する交叉防御効果を示す優れた粘膜アジュバントになり得ることを示しました(図3)。

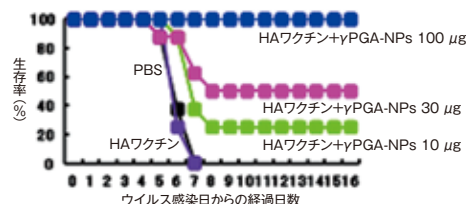


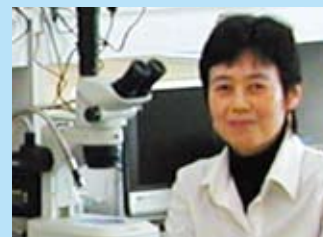
図3. γ -PGA-NPs とインフルエンザHAワクチンとの経鼻接種により、ワクチン株と異なるウイルスに対する交叉防御効果を示した。(ワクチン株:A/New Caledonia/20/99; 感染ウイルス:A/PR/8/34)

免疫細胞制御プロジェクト

Laboratory of Immune Cell Regulation

設置：平成17年4月

人工リンパ組織を疾患の治療に応用するための基盤研究



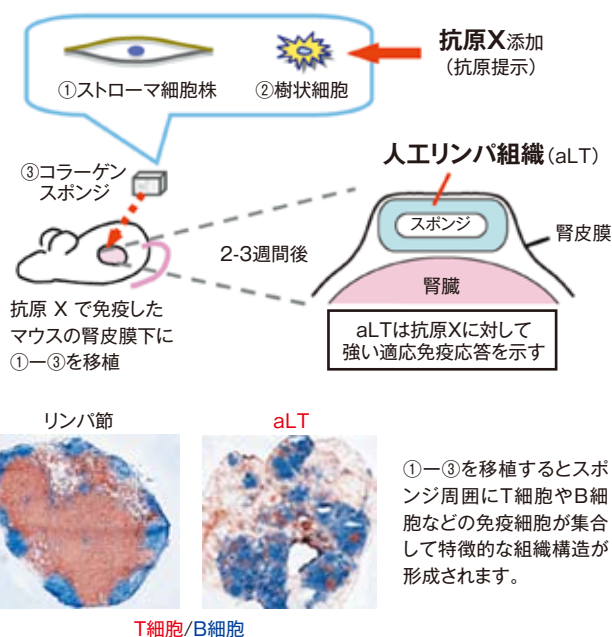
プロジェクトリーダー 末松 佐知子

研究の概要

私たちは3つの要素(ストローマ細胞と樹状細胞、及び生体適合性高分子基材)を組み合わせマウスの腎皮下に移植する事によって二次リンパ組織に類似した組織を構築する特許技術を開発しました。当プロジェクトではこの「人工リンパ組織」を利用して、適応免疫反応(個々の抗原を認識し個別に反応する免疫)の誘導メカニズムの解明と人工リンパ組織を難治性の感染症や悪性腫瘍の治療に役立てるための基盤研究を行っています。

人工リンパ組織の構築法は上述の3要素の導入による単純な方法であり、それぞれの要素に操作を加えることが容易であるため適応免疫反応誘導メカニズムを解明するための有力な道具になると考えています。

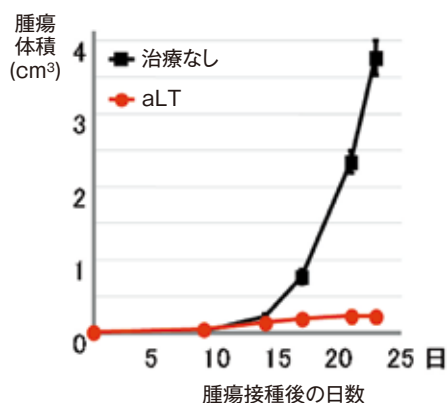
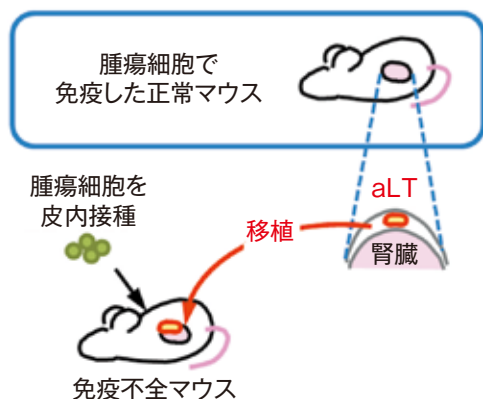
また、正常なマウスで作っておいた人工リンパ組織を免疫不全マウスに移植すると、適応免疫機能を効率よく導入できることがわかりました。私たちは人工的に作ったリンパ組織がリンパ節などの二次リンパ組織よりも強い適応免疫機能を発揮することに注目し、そのメカニズムの解明を進めています。さらに、人工リンパ組織の優れた適応免疫機能をヒトの免疫不全状態における難治性感染症の治療や悪性腫瘍に対する新しい免疫細胞治療として応用するための基盤研究を行っています。



研究の成果

人工リンパ組織による適応免疫反応のメカニズムを明確にし、また、悪性腫瘍に対する新しい免疫細胞治療としての可能性を探るために、免疫不全マウスを用いて腫瘍の治療モデルを作りました(下左図)。腫瘍細胞であらかじめ免疫しておいた正常マウスの腎皮下で構築した人工リンパ組織を移植すると、皮内に接種した腫瘍細胞の増殖を効率よく抑え、優れた抗腫瘍効果を示す結果が得られました(下右図)。さらに詳しく調べてみると人工リンパ組織には抗原

を認識したリンパ球(活性化リンパ球)が集まりやすい仕組みがあることも分かってきました。活性化リンパ球濃縮システムとしての人工リンパ組織を利用して悪性腫瘍や難治性感染症に対する新しい治療法の開発が可能になると考えられます。また、逆に、活性化リンパ球の濃縮を抑制する方法を見つけることができれば、ある種の自己免疫疾患(慢性関節リウマチなど)の治療につながる可能性もあります。



免疫シグナルプロジェクト

Laboratory for Immune Signal

設置：平成18年3月

サイトカインシグナル制御による難病治療のための基盤研究

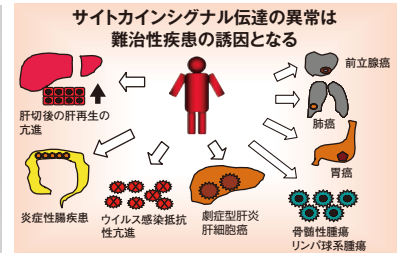
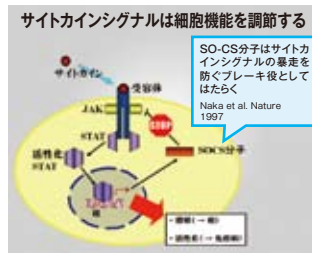


プロジェクトリーダー 仲 哲治

研究の概要

研究背景：

細胞間情報伝達物質サイトカインは、細胞機能の調節を通じて、免疫系・内分泌系・神経系など生体全体の機能制御に重要な役割を果たします。しかし、サイトカインおよびそのシグナル伝達に異常が生じると、膠原病・自己免疫疾患・癌・感染症などさまざまな難治性疾患の誘因となることがわかっています。こうした事実から、サイトカインとそのシグナルを標的とする分子標的治療薬（レミケード®、アクテムラ®、グリベック®等）が次々と開発され、膠原病や癌などの治療に応用されています。



当プロジェクトの研究：

2通りのアプローチによって、難治性疾患の診断や治療に役立つ分子基盤の解明や基盤技術の開発を行っています。

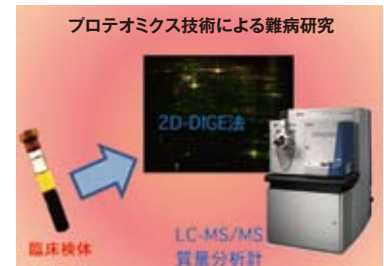
1. 免疫機構を解明する基礎研究からのアプローチ

サイトカインシグナル関連の基礎研究を進展させるため、モデル動物などの使用により、既存の薬剤による免疫難病の横断的治療法の開発、癌に対する遺伝子療法の開発、新しい治療標的の探索などを行っています。



2. プロテオミクス技術を応用した臨床研究からのアプローチ

近年急速に発展したプロテオミクス解析技術を、血液や手術検体などを用いた臨床研究へと適用し、難治性疾患診療に役立つバイオマーカーの探索や抗癌剤耐性機構の解明などを行っています。



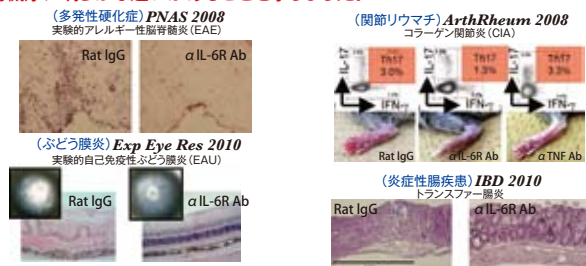
研究の成果

1. 免疫機構を解明する基礎研究からのアプローチ

① サイトカインとそのシグナル伝達に関連した研究

i) 免疫疾患・膠原病

難病モデルマウスを用いて、抗体医薬の効果が期待できる新たな疾患（多発性硬化症、ぶどう膜炎）を見出すとともに、IL-6R阻害抗体とTNF阻害抗体の作用機序に明らかな違いがあることを示しました。



ii) 癌・悪性腫瘍 (悪性胸膜中皮腫) 投稿中



SOCS分子の遺伝子治療が悪性胸膜中皮腫の新規治療法として有望であることを示しました。

iii) 感染症

樹状細胞におけるSOCS機能の阻害による免疫増強効果を示しました

J Cont Release 2010

② 他の免疫関連分子に関する研究

i) 新規免疫調節分子の固定と機能解明

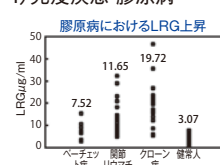


活性化CD4細胞特異的に発現する分子を同定し、治療標的としての可能性について検討しています。

2. プロテオミクス技術を応用した臨床研究からのアプローチ

① 免疫疾患・癌などの難治疾患に対するバイオマーカー・治療標的の探求

i) 免疫疾患・膠原病



SLEや関節リウマチなどの膠原病の新規バイオマーカー (抗aldorase抗体、LRG) を同定しました。

Proteomics Clin App 2007
Ann Rheum Dis 2010

ii) 癌・悪性腫瘍

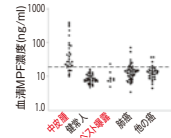
肺癌と悪性胸膜中皮腫の診断マーカー (抗α-enolase抗体、MPF) を同定しました

Cancer Sci 2007
Lung Cancer 2008

肺癌におけるα-enolase抗原の発現増加



胸膜中皮腫における血清MPF上昇



② 癌の発生機序や抗癌剤耐性機構に関する研究

i) 癌化のメカニズム

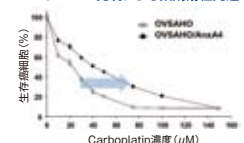
消化管間質腫瘍の癌化機構を解明しました。

Proteomics Clin App 2008

iii) 抗癌剤耐性のメカニズム



Annexin A4発現による薬剤耐性亢進



卵巣癌の抗癌剤耐性機構に関与する分子 Annexin-A4を同定しました。

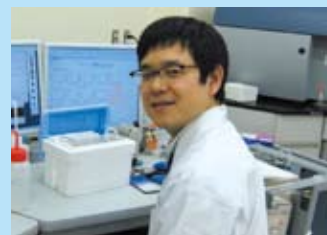
Int J Cancer 2009

免疫応答制御プロジェクト

Laboratory of Immune Modulation

設置：平成19年9月

新規アジュバント開発のための基盤研究



プロジェクトリーダー 紅露 拓

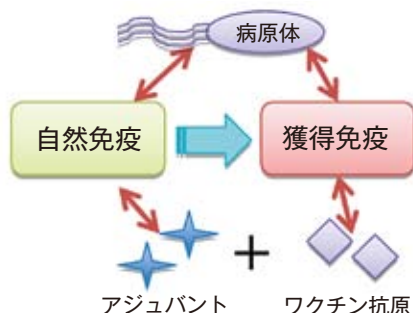
研究の概要

<アジュバントとは?>

私たちの身体は病原体の侵入すなわち感染から少なくとも二つの防御機構により守られていることが分かってきています。一つ目は自然免疫機構と呼ばれ、病原体に共通な目印を手がかりに感染の兆候を身体に知らせます。二つ目は獲得免疫機構と呼ばれ、侵入してきた病原体だけに反応する抗体やリンパ球を作り、感染を阻止します。両者は密接な関わりを持ち、特に自然免疫の活性化により獲得免疫機構が発動することが分かっています。

それでは予防接種に使われるワクチンの場合はどうでしょうか。通常、ワクチンには病原性を弱めた病原体や、病原体を分解した成分が用いられます。これらの「ワクチン抗原」は自然免疫を活性化する力が弱く、強い獲得免疫応答(=ワクチン効果)が得られません。そこで、自然免疫を活性化する物質を添加する必要があります。そのような物質をアジュバントと呼びます。

免疫応答制御プロジェクトでは国内ワクチンメーカー(財)化学及血清療法研究所・(学)北里研究所・デンカ生研(株)・(財)阪大微生物病研究会)との共同研究体制を組み、次に述べる2つのユニークなアプローチから新規アジュバント開発を目指しています。



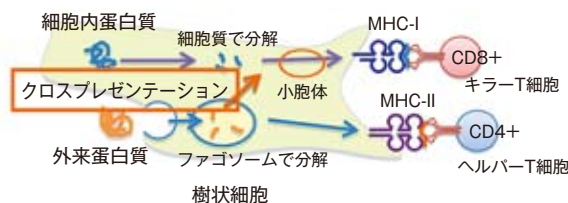
<1. 自然抗体と免疫応答>

侵入してきた病原体に対して獲得免疫応答で作られるのが抗体ですが、病原体の侵入前から身体の中に準備されている抗体があり、これを自然抗体と呼びます。自然抗体の特徴として様々な病原体に反応する活性をあらかじめ備えていることが挙げられます。我々はこの自然抗体がワクチン投与時の反応にどのように関わっているか明らかにし、ワクチンアジュバントの開発に利用できないか検討しています。

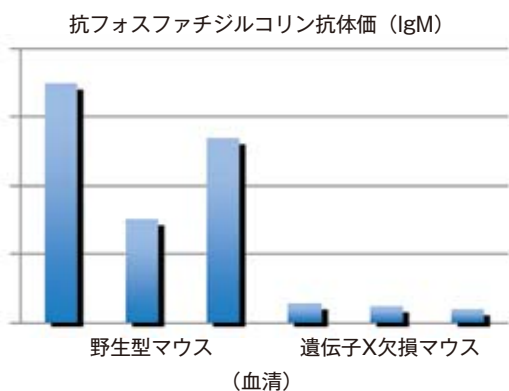


<2. クロスプレゼンテーションとキラーT細胞>

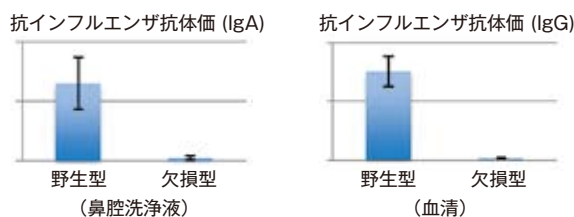
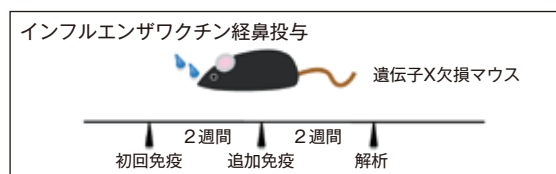
通常、外来蛋白質は樹状細胞と呼ばれる細胞の中で分解され、その蛋白質に対するヘルパーT細胞が誘導されます。一方、細胞内で作られた蛋白質は別の経路で分解され、それが異常なものであればキラーT細胞が誘導されます。ワクチンとして投与された外来蛋白質に対するキラーT細胞を誘導するにはクロスプレゼンテーションと呼ばれる現象が必要です。我々はクロスプレゼンテーションが起こるための細胞内シグナルの条件を検討し、ワクチンアジュバントの開発に応用しようとしています。



研究の成果



(1) 自然抗体産生に異常を持つ遺伝子ノックアウトマウス(ここでは遺伝子Xと呼ぶ)を用い、自然抗体価がフォスファチジルコリンに対する抗体価測定で評価できることを実証しました。



(2) さらに遺伝子Xを欠損するマウスではインフルエンザワクチンを経鼻投与しても全く抗体産生が起こらないことを発見しました。経鼻ワクチンが効かないマウスモデルは他に報告がなく、自然抗体の関与など、経鼻免疫機構の解明や経鼻ワクチンアジュバントの開発が期待されます。

遺伝子導入制御プロジェクト

Laboratory of Gene Transfer and Regulation

設置：平成17年4月

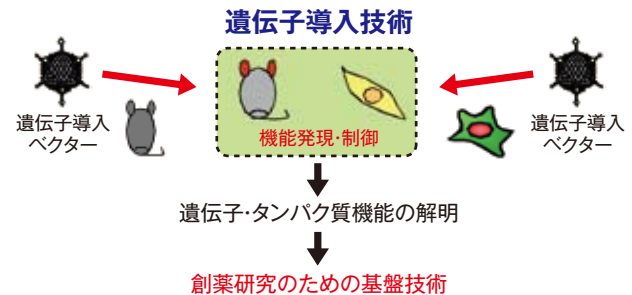
遺伝子導入技術の開発とその応用



プロジェクトリーダー 水口 裕之

研究の概要

遺伝子を細胞に導入し、その発現を制御する技術の開発は、疾患関連遺伝子・タンパク質の機能解析から、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に貢献します。しかしながら、既存の技術は操作が煩雑であり、また、遺伝子導入効率等の点で改良の余地は大きいといえます。このような重要性に鑑み、画期的な遺伝子導入・発現制御技術を開発してきました。さらに、開発した遺伝子導入・発現制御技術の特性解析や遺伝子治療や再生医療への応用研究、さらにはiPS細胞をはじめとする幹細胞の分化制御研究に取り組んでいます。

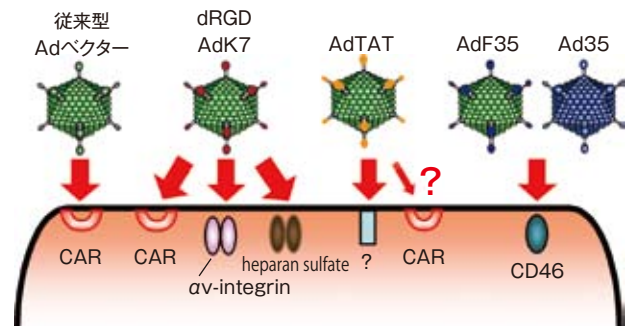


研究の成果

■ 改良型アデノウイルスベクターの開発

遺伝子工学的手法や分子ウイルス学的手法を駆使して、ウイルスカプシドタンパク質を改変することにより、アデノウイルス受容体の発現が乏しいガン細胞や各種幹細胞（造血幹細胞や間葉系幹細胞、ES細胞、iPS細胞等）等、従来のベクターでは遺伝子導入が困難であった細胞にも効率良く遺伝子導入できるような改良型アデノウイルスベクターを開発しました。また、マイクロRNAの遺伝子発現制御機構を利用して遺伝子発現組織（細胞）を制御できるアデノウイルスベクターや制限増殖型アデノウイルス（癌細胞特異的に複製でき抗腫瘍ウイルスとして使用される）の開発、さらにはアデノウイルスベクター製造中に生じる増殖型アデノウイルス（RCA）が生じにくいベクター系等の、種々の改良型アデノウイルスベクターの開発に成功しました。さらに、他機関との共同研究により、アデノウイルスベクターを用いた癌遺伝子治療臨床研究への準備を進めました。

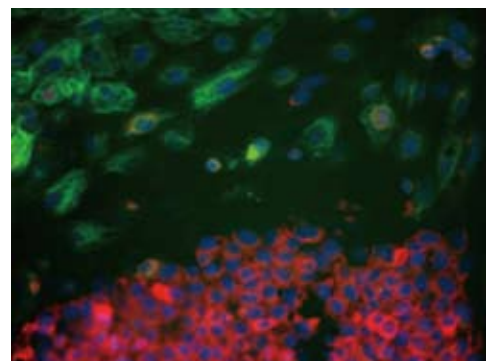
改良型アデノウイルスベクター



■ iPS細胞をはじめとする幹細胞の分化制御研究

アデノウイルスベクターは、(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”を行う目的にも最適のツールであると考えられます。そこで、改良型アデノウイルスベクターを用いて細胞分化に重要な遺伝子を発現させることにより、ES細胞やiPS細胞、間葉系幹細胞から、脂肪細胞や骨芽細胞、肝細胞への高効率分化誘導法の開発に成功しました。特に、ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞は薬物代謝酵素やアルブミンを多く発現しており、初代培養肝細胞の機能に極めて近いことを明らかにしました。今後は大学や製薬企業等との共同研究等により、ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた創薬研究（毒性評価等）への応用を進めていくことにより、わが国における創薬開発を推進していきます。

ヒト iPS 細胞から分化誘導して 作製した肝細胞（赤色）



疾患モデル動物研究プロジェクト

Animal Models for Human Diseases

設置：平成18年1月

疾患自然発症マウス等の病態解析、遺伝解析による
医薬品開発等の基盤研究

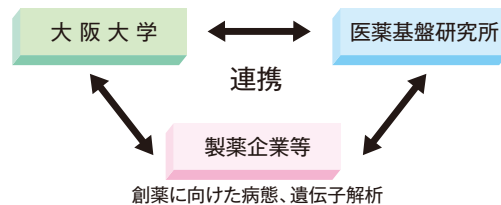


プロジェクトリーダー 野村 大成

研究の概要

製薬企業等4社からの受託研究として以下を行った。

- 疾患自然発症モデルマウスの病態と遺伝子解析研究
- 高感度安全性評価系マウスの開発と応用研究
- ヒト臓器・組織を用いた精緻な人体影響直接評価技術の開発



研究の成果

1. 自然発症疾患モデルマウス(生活習慣病、発がんモデル等)

1977年欧米より導入。30年以上にわたるマウスの長期飼育観察
病理記録を有する。

がん：臓器別がん自然発症、誘発モデル系統別発生率の集計
マウス可移植性腫瘍(自然発生、誘発腫瘍)

生活習慣病マウス：ヒトに最も普遍的な疾患



例1:変形性膝関節症マウス

1年で100%、雌雄比、病態はヒトに酷似
単一の新しい劣性遺伝子を同定

2. 高感度安全性in vivo評価・解析系マウス(遺伝障害、癌、発生異常等同時対応)

胎児への作用

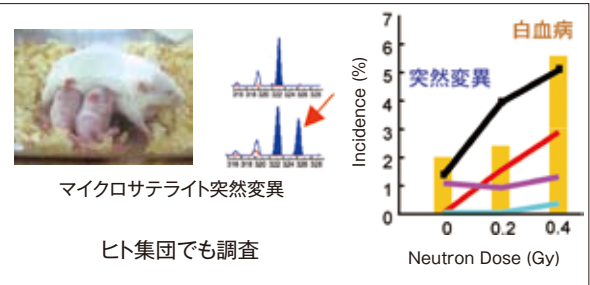
Big Blue[®] TG、Muta[™] TGマウスとの違い

- ・10～100分の1の量の化学物質、放射線量で検出可能
- ・あらゆる化学物質に対応できる(偽陰性がない)
- ・生殖細胞突然変異と同じ頻度



(Mutation Res. Rev., 2008)

生殖細胞への応用—子孫への影響

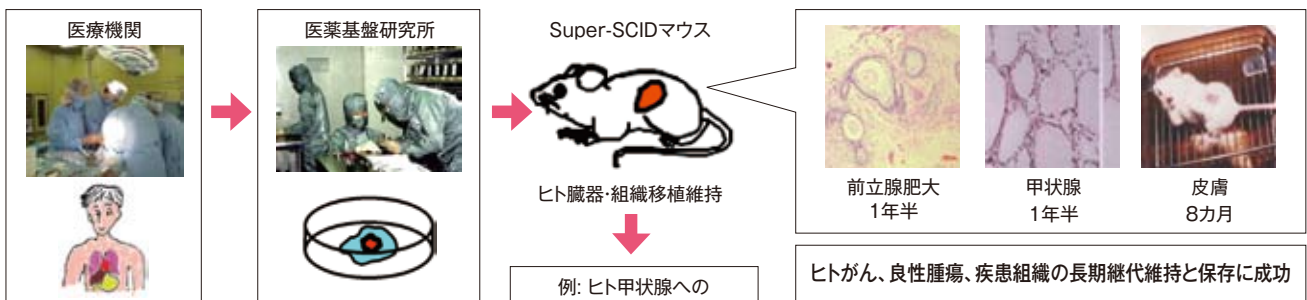


マイクロサテライト突然変異

ヒト集団でも調査

(Mutation Res., 2005; Radiation Res., 2010)

3. ヒト疾患臓器組織の長期維持による創薬・安全性研究



ダイオキシン

対照

ガンマ線

ダイオキシン

病理形態学的変化、機能変化(ホルモン分泌低下)、
遺伝子発現の変化がみられる。

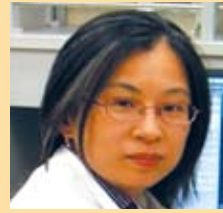
(Mutation Res., 2008; 2010)

細胞資源研究室

Laboratory of Cell Cultures

設置：平成17年4月

難病・疾患関連の培養細胞等の収集・保存・提供(分譲) 品質管理・品質評価等の研究



研究リーダー 古江-楠田 美保



水澤 博(前任)
平成17年4月～21年3月

事業・研究の概要



JCRB細胞バンクは、日本癌研究リサーチリソースバンクの6施設において貴重な臨床検体から収集されたものを集約し、1984年に国立衛生研究所に設立されました。2005年に、医薬基盤研究所へと移転し、ポストゲノム時代の医薬品・医療機器開発、その基礎となる生命科学研究や疾患研究における基盤を整備するために、細胞資源を研究者に提供する公的細胞バンクの継続的な整備を行ってきました。細胞バンクとして25年以上の経験とノウハウを持ち、ヒト難病等の疾患患者由来培養細胞や、ヒトiPS細胞をはじめとするヒト幹細胞等の重要研究資源を収集し、一般細菌検査、マイコプラズマ感染検査、ウイルス検査、個別識別検査、染色体検査などの厳しい品質管理を行って、保存、分譲を行っています。またこれらの品質検査の結果を細胞付加情報としてデータベース化して公開し、研究への支援活動を行っています。(JCRB細胞バンクの詳細なホームページは<http://bioresource.nibio.go.jp/>)

事業・研究の成果

3000種以上の 我国独自の疾患由来細胞コレクション

日本国内で樹立された日本人由来の細胞を重点的に収集
=欧米の細胞バンクからは入手できない独自の細胞

各種がん細胞

『高発がん性遺伝病由来』細胞

ヒト幹細胞(間葉系幹細胞、iPS細胞)

特に細胞の品質管理を重視
マイコプラズマ検査、ウイルス検査等について
徹底的に品質管理

非常に高いマイコプラズマの感染率

18機関約3000検査試料の汚染検査を実施

Research Institutions	Samples donated	Positive	%
大学(12)	2434	681	28.0%
国立研究所(2)	58	1	1.7%
企業(3)	46	5	10.6%
基盤研	250	40	16.0%
合計	2788	727	26.1%

フタ・ウシを自然宿主にするマイコプラズマの汚染が多い

水平感染による汚染拡大

→ 簡易迅速検査法の普及により研究者の意識改革を目指す
→ 全国バリデーションを実施予定(検査用標準品の供給体制を開発中)

培養細胞関連情報のデータベース化と研究者への提供 クロスコンタミネーション防止のための活動

現状:国内細胞バンクに寄託される細胞の8%に検出される
国際的にも問題視されており、クロスコンタミネーションによる研究費損失は甚大

国際連携によるガイドライン策定に参画

Cancer Res.をはじめとする論文投稿規程の変更 → その他の雑誌でも変更の動き

- 1.いつ、どこから、入手した細胞なのか
- 2.品質管理試験が実施され認証された細胞株かどうか
- 3.品質管理試験項目
- 4.品質管理試験は、いつどの様に実施されたか

細胞資源研究室では

- ・クロスコンタミネーション検査に関するデータベースの拡充(ATCC, DSMZ, RCB, JCRBのデータを統合)
- ・データベース検索サイトの公開
- ・論文投稿に向けたSTR検査の実施体制整備

品質管理法開発研究:ウイルススクリーニング検査法開発

企業研究者から、HIV1,2, HTLV1,2, HBV, HCVについての問い合わせが多い。

方法:TaqManプローブを用いたマルチプレックリアルタイムPCR法

96ウェルプレート2枚で培養細胞8種におけるDNAウイルス10種・RNAウイルス9種を検査可能



DNA viruses

CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, BKV, JCV, ADV, HBV, ParvoB19, HPV18

RNA viruses

HAV, HCV, HDV, HEV, HGV, HTLV-1, HTLV-2, HIV-1, HIV-2

結果

JCRB登録 676ヒト細胞のうち511種でウイルス検査実施(75.6%)
HIV, 2, HCVは、すべて(-)。ウイルス断片検出細胞は41細胞。
ウイルスの内訳:EBV(15)、HIV-6(1)、HBV(3)、HTLV-1(5)、HPV18(17)。

この検査体制は国際的にも、JCRB細胞バンクのみ

メディカルバイオリソースデータベース

<http://mbrdb.nibio.go.jp/>

- ・国内、海外のバイオバンクの実態研究
- ・国内、海外の関連制度に関する研究

- 1.生物資源の所在情報データベースの構築
- 2.難病研究資源バンクの枠組み検討・文書作成
- 3.国立高度専門医療センターの連携支援
- 4.日本のバイオバンク設計の支援
- 5.海外のバイオバンク関連事業との連携

遺伝子資源研究室

Laboratory of Genetic Resources

設置：平成17年4月

難病・疾患関連の遺伝子の
収集・保存・提供データベースの作製



楠田 潤(前任) 平成17年4月~19年3月



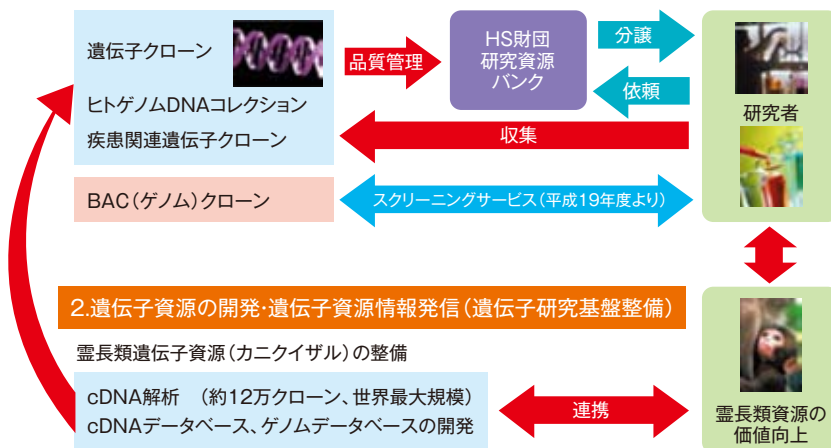
研究リーダー 増井 徹

事業・研究の概要

ヒトゲノム上には約22,000個の遺伝子がコードされていることが明らかにされました。これらは標準遺伝子と呼ばれており、その配列情報を利用した病因説明・治療方法の開発や創薬が年々加速されています。

遺伝子資源研究室では疾病研究に直接利用できる遺伝子資源としてカニクイザル等の非ヒト霊長類のcDNAクローンを開発・収集し研究者に広く供給しています。

1. 遺伝子資源の保存・分譲 (1987年より22年間継続、計60,000サンプル以上供給)



事業・研究の成果

非ヒト霊長類は神経疾患、成人病や老化等の研究に不可欠です。この非ヒト霊長類を使用するモデル実験の基盤を整備するため、カニクイザルおよびチンパンジーの完全長cDNAクローンを作製し、収集して研究者に分譲することを主な課題としています。

cDNAは実際に発現している遺伝子に相当し、直接タンパク質に変換可能で機能解析や創薬にとって有用な資源です。私たちは、これまで約12万個のcDNAクローンをカニクイザルの11組織およびES細胞から作製しカニクイザルcDNAデータベースQFbaseに登録して公開しています。

<http://genebank.nibio.go.jp/gbank/qfbase/>

カニクイザルcDNAクローンの開発数

対象組織	クローン数	ヒト標準遺伝子対応クローン
大脳	36,431	27,833
小脳	11,817	9,086
延髄	4,504	3,662
精巣	10,895	8,347
肝臓	9,188	7,962
腎臓	9,558	8,255
骨髄	9,472	7,548
脾臓	9,783	6,574
胸腺	9,566	7,228
膵臓	9,289	7,136
心臓	5,248	4,885
ES	1,741	1,736
Total	127,492	100,252

公的データベースには約6,000の疾患が登録されており、その原因となる遺伝子が同定されているのは約2,500種ほどです。私たちは、そのうち1,114遺伝子を疾患関連遺伝子として収集を行いました。

このうち859遺伝子についてはカニクイザルcDNAが対応しておりヒト疾患研究に利用できるとわかりました。

当研究室で構築した、カニクイザル統合データベースQFbaseでは、カニクイザルのBACクローン、cDNA、マイクロサテライトマーカーの情報を統合して提供しています。QFbaseにはヒトの遺伝子情報も載せており、カニクイザル疾患モデルとヒト疾患との対応付けが可能です。これらの情報は、ヒト難病・疾患研究の進展に寄与することが期待されます。

遺伝子バンクホームページ <http://genebank.nibio.go.jp/>

カニクイザルゲノム統合データベースのヒト難病・疾患研究利用



実験動物開発研究室

Laboratory of Experimental Animal Models
設置:平成17年4月

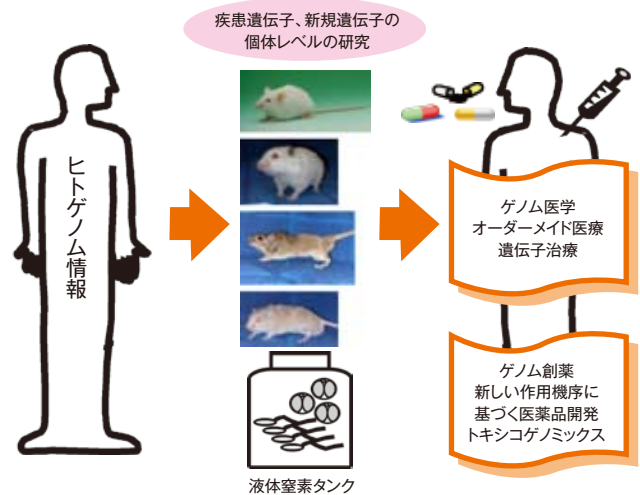
創薬・疾患研究用実験動物の収集・保存・供給
難病等疾患モデル動物等の開発研究



研究リーダー 松田 潤一郎

事業・研究の概要

医薬品等の開発においては、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す。とく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す。そこで、基盤研において新たな疾患モデル動物の開発と病態解析、および発生工学など関連技術の開発を行うとともに、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などの実験動物研究資源バンク事業を行い、疾患研究・創薬研究の発展に貢献します。

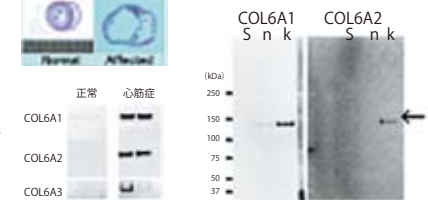
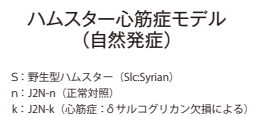
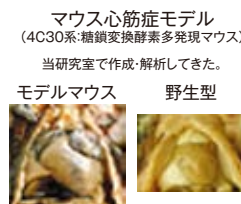


実験動物研究資源バンクのホームページ <http://animal.nibio.go.jp/>

事業・研究の成果

疾患モデル動物の開発においては、難病の先天代謝異常症(ライソゾーム病)モデル動物として、新規治療薬の薬効評価系としてのヒト型GM1ガングリオシドーシスモデルマウス、ファブリ病モデルマウスなどの開発を始め、プリオン病、生活習慣病、難治性ネフローゼやアルツハイマー病など行政的に重要な疾患を中心に、創薬研究に有用なモデルマウスの開発・病態解析を行いました。また、心筋症モデル動物(マウス、ハムスター、サル)の解析から、6型コラーゲンの蓄積が見いだされ、心筋症治療の新たな標的分子の可能性を示しました。また、シリアンハムスターの実用的な保存技術としての卵巣凍結保存に成功しました。

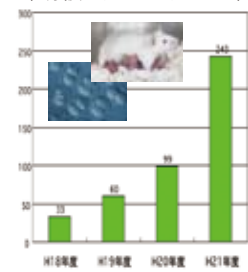
実験動物研究資源バンク事業については、厚生労働省傘下のナショナルセンター等との連携を深め、難病を始めとした疾患研究や創薬研究に役立つ疾患モデルマウスを中心に収集・資源化(胚凍結保存など)し、122系統を分譲可能としました。また、繁殖困難な動物の飼育法の情報提供や、疾患モデル情報データベースの充実、さらに保護預かりサービスなどを行い、迅速できめ細かな対応により研究者が利用しやすいバンク構築を行い、独自資源と安定した発生工学技術をもつ動物バンクとして年間200件以上の利用件数に対応するまでに発展し、医薬品開発・疾患研究の推進に貢献しています。



実験動物バンクにおける
分譲可能系統数の推移



実験動物バンクの利用件数*の推移
(*分譲+サポートサービス)



共用機器実験室

Section of Laboratory Equipments

設置:平成20年3月

共用機器の管理、内部・外部利用、研究支援・共同研究



室長 今澤 孝喜

事業・研究の概要

共用機器実験室は大型機器として核磁気共鳴装置(NMR)、透過型電子顕微鏡(TEM)および分析型走査電子顕微鏡(SEM-EDS)を直接管理し、所内の各プロジェクトや研究室への研究支援および共同研究を行っている。さらにNMRおよび TEMは外部利用も実施している。



NMR BRUKER 800US



LC-SPE-NMR/MS システム

NMRについて

- (1) 蛋白質NMR…蛋白質を研究
 - (2) LC-MS-NMR…他の分析装置と連動
 - (3) NMR メタボミクス…疾患と代謝物との相関
- 上記の3本柱を中心に共同研究および独自の研究として実施してきた。



透過型電子顕微鏡



分析型走査電子顕微鏡

EMについて

主な研究内容(共同研究)

医薬品や化粧品等にナノマテリアル(NM)を配合した製品が急増し、NM特有の未知の毒性を発現する可能性が危惧されている。NMの安全性評価の一環として動物実験を実施し、超微形態学的に細胞内への侵入性・局在性を網羅的に検索した。

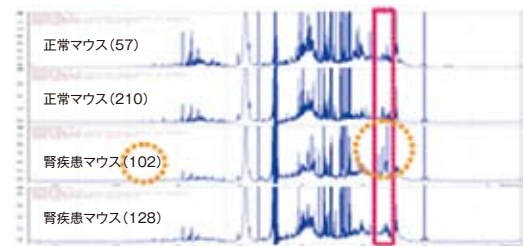
事業・研究の成果

NMR

NMRでインターフェロンα8蛋白質の構造を決定



LC-SPE-NMR/MS システムは生薬の品質評価に有用



尿(代謝物)の変動から正常、疾患の判定が可能

EM

- A. 投与した粒子径70 nmのシリカ: 走査型電子顕微鏡像
- B. 静脈投与:粒子が肝細胞内に侵入
- C. 皮膚投与:粒子が肝細胞ミトコンドリア内に侵入
- D. 鼻腔投与:粒子が肝細胞内に侵入
- E. 経口投与:粒子が肝細胞内に侵入

NMは皮膚や鼻腔や経口という投与経路が異なっても全身性に広がることを超微形態学的に明らかにした。

内部利用・共同研究(平成21年度まで)

NMR/TEMの内部利用として6件、企業や大学との共同研究として6件について実施した。

外部利用(平成21年度まで)

NMRの外部利用として企業からの依頼を計24件受けた。

薬用植物資源研究センター

Research Center for Medicinal Plant Resources

平成17年4月設置

薬用植物に関する国内唯一の総合研究センター



前センター長
木内 文之

平成17年4月～21年3月



センター長
川原 信夫

研究の概要

漢方薬・生薬に代表されるように、薬用植物は古来、医薬品等の原料、成分として活用されてきました。薬用植物資源研究センターは、薬用植物に関する国内唯一の総合研究センターとして、薬用植物の栽培・育種に関する技術、化学的・生物学的の評価に関する研究開発を行うと共に、北海道、筑波及び種子島の3研究部と和歌山圃場で植生に応じた4,000を超える種・系統の薬用植物を栽培・保存しており、各種研究機関に種苗の供給や栽培技術の指導などを行っています。特に近年は100%輸入に依存している重要薬用植物の国内栽培化、植物工場における効率的増殖法の研究並びに薬用植物資源の各種生物活性スクリーニングに関する研究を推進しています。



生物資源業務に関する成果

生物資源の収集、維持管理、供給に関する実績

薬用植物資源研究センターでは、約4,000系統の植物を栽培・維持すると共に、種子交換・保存用種子の採取、収集を行っています。薬用植物の種子の新規保存点数は5年間の総計で2,545点に達しています。また、種子交換目録(Index Seminum 2005-2009)を毎年作成しています。平成21年度は395機関(62カ国)に送付し、同年度の種子交換目録に基づく種子の請求に対し、1,455点(102機関)の種子を送付しております。さらに資源の供給に関しては、大学及び公的研究機関等に対して、平成18～21年度の4年間に種子398点、植物体431点、標本133点及び分析用サンプル1,156点を分譲しています。



ソロモン諸島有用植物調査の成果

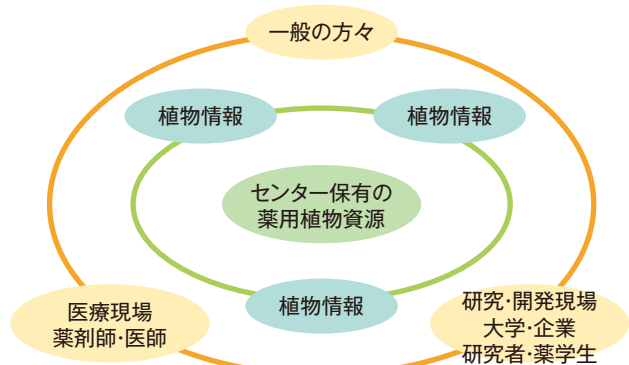
平成20年度より高知県立牧野植物園が中心となり文部科学研究事業「ソロモン諸島における有用植物、特に薬用植物の資源探査と天然物化学的研究」が開始されました。当センターでは分担研究機関として、ソロモン諸島の植物調査を行い、現在までにさく葉標本3,580点、化学分析用サンプル445点、生植物標本116点及び種子標本38点を収集し、維持・管理しています。これらのなかには新たな薬用植物資源として活用が期待される貴重な植物も含まれています。



活用が期待されるソロモン諸島の植物資源

薬用植物データベースの構築

薬用植物資源研究センターでは、保有する重要薬用植物約100種の生育特性、栽培法、関連生薬、漢方処方などを網羅したデータベース、「薬用植物データベース」を完成させ、平成22年3月31日より一般公開を開始しました。本データベースは「植物」と「生薬・漢方薬」の情報がリンクした唯一のデータベースであり、特に栽培に関する情報が豊富に収載されています。また、写真ライブラリーが充実し、アクセスが容易で、直感的な操作性で情報を「点」ではなく「線(ネットワーク)」でとらえられる「思考ツール」であることが大きな特徴です。(URL: <http://www.wts9.nibio.go.jp/mpdb.html>)

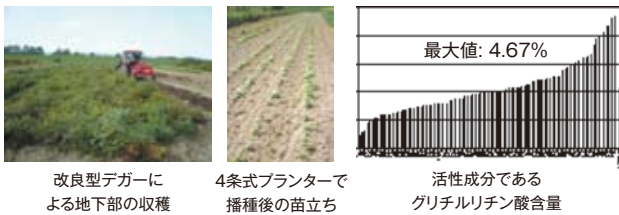


薬用植物データベースの構築イメージ

生物資源研究に関する成果

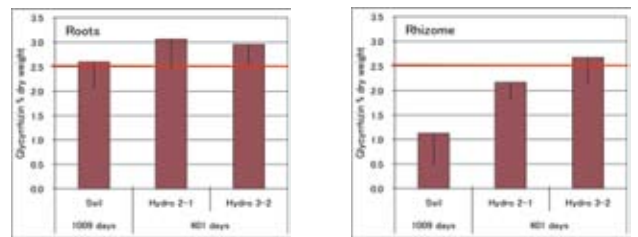
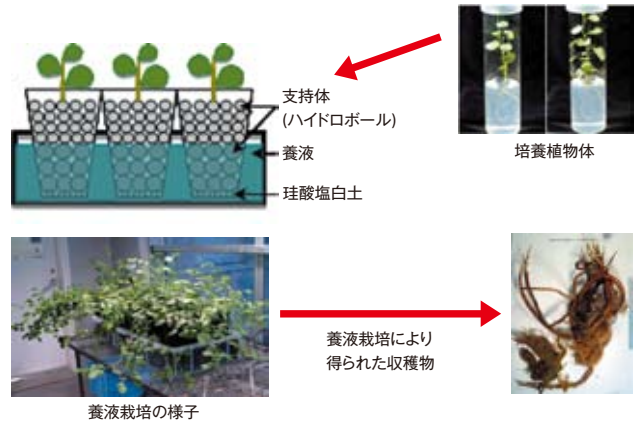
カンゾウの国内栽培化に向けた研究

カンゾウは需要が最も高い漢方薬原料ですが、国内使用量の100%を中国等からの野性品の輸入に依存している現状であり、持続的な国内供給体制の確立が最も重要な課題となっています。そこで我々は、播種作業にムギ等に汎用される4条式プランター、収穫にオカワサビ用収穫機の改良型デガー、収穫物の洗浄に野菜用洗浄機等、既存の農業機械を活用して、効率的な大規模機械化栽培法の確立に成功しました。また、カンゾウ根を-5℃で28日間凍結処理を施した結果、重要成分であるグリチルリチン酸含有率が增加することが明らかとなりました。従って秋の収穫後、凍結する冬期の屋外放置により含有率を高めることが可能となりました。さらに5年生7,000株の中からグリチルリチン酸高含有系統の選抜を実施し、4.0%以上の高含有率系統を7系統及び日本薬局方規格値2.5%以上を満たし、かつ高収量の2系統を育成することができました。これら9系統は植物特許出願申請(特願2009-200179)を行うと共に、組織培養等で大量増殖を行っています。



カンゾウの植物工場における養液栽培研究

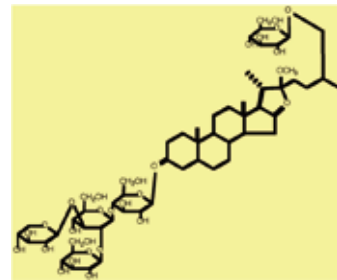
カンゾウについて閉鎖系栽培施設すなわち植物工場での栽培を検討しました。この結果、選抜したカンゾウ培養植物体についてハイドロボールという支持体を用いた養液栽培法を適用したところ、1年強の栽培期間で、日本薬局方規定のグリチルリチン酸含有量を達成し、約3年間の土耕栽培を上回る含有量を記録しました。本方法は、特許出願(特願2009-131442)をしております。



根及び根茎におけるグリチルリチン酸含量

薬用植物資源の抗リーシュマニア活性スクリーニングに関する研究

リーシュマニア症はリーシュマニア原虫が引き起こす熱帯地方特有の寄生虫病であり、全世界に1200万人の患者がいると推定されています。既存の治療薬は副作用が強く、さらに高価であることから途上国の多くの患者は治療が受けられない深刻な事態となっています。当センターでは、このリーシュマニア症の分布域の植物を中心に、新たな副作用の少ない安価な治療薬を見出すべく探索研究を行っています。特にペルー国との共同研究では、民間薬としてリーシュマニア症の治療に用いられている薬用植物、チリ・サナンゴやバルバスコから多くの新規化合物を活性化合物として見出しました。さらに我々は日本の漢方薬の原料生薬である紫根(ムラサキの根)の成分がリーシュマニア原虫の増殖を強力に阻害することが明らかになりました。そこで紫根を配合する漢方の軟膏剤「紫雲膏」の皮膚型リーシュマニア症への臨床試験がペルー国内で実施され、多くの患者に対して良好な治癒効果が認められました。これらの結果から紫雲膏のリーシュマニア症に対する適用として国際特許を出願するに至りました。



チリ・サナンゴから得られた抗リーシュマニア活性化合物



紫雲膏の皮膚型リーシュマニア症への適用

霊長類医科学研究センター

Tsukuba Primate Research Center

設置：平成17年4月



前センター長
寺尾 恵治
平成17年4月～19年3月



センター長
保富 康宏

事業・研究の概要

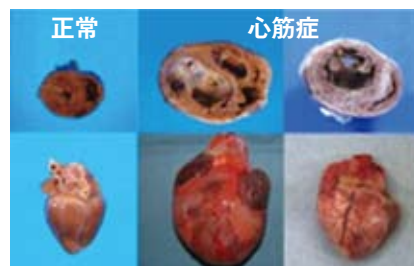
医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターは30年以上にわたりカニクイザルを原産地域や家系を維持しながら、繁殖・育成を行ってきた世界で唯一の霊長類センターである。これらのサルは感染病原体も保持しておらず、世界で最もクリーンなカニクイザルとして知られている。霊長類センターではこれらのカニクイザルから独自の家系性の自然発症難病モデルおよび実験的誘発モデルザルを用いて研究を行った。また、大学や公的機関、民間等の研究グループとも共同研究を行った。

<高品質カニクイザルの繁殖育成>

病原体を保持せず、家系を維持した高品質カニクイザルの繁殖育成を行った。

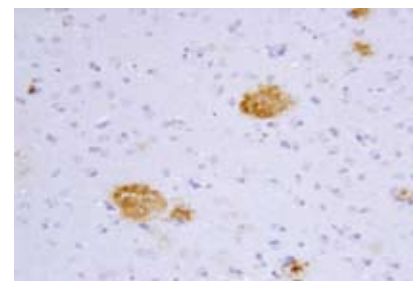
<循環器疾患研究>

今なお患者数の増大する循環器疾患をターゲットとして、様々な疾患候補動物や高齢動物を保有する霊長類繁殖コロニーを活用し、新規診断・治療法開発に有用な疾患モデルの構築を試みた。また、実験的に作出した心筋梗塞モデル動物等に加え、世界で唯一の拡張型心筋症発症家系カニクイザルコロニーの解析を行った。



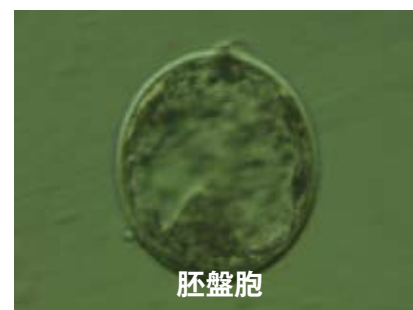
<脳疾患研究>

霊長類センターでは世界的に珍しい、高齢ザル(25歳以上)を育成しており、これら高齢ザルはヒトと同様のAβが蓄積するアルツハイマー病が発生することを見出し、新規治療や予防法の開発に繋がる病態解明を行っている。また、狂牛病(BSE)プリオンから作製したクロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)モデルを作製し、vCJDの病態解明と早期診断法を確の研究も行った。



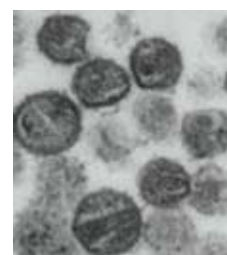
<幹細胞研究>

サル類の受精卵作出および胚性幹(ES)細胞の樹立技術を確立した。それを元にカニクイザルでの自家移植可能な多能性幹細胞である、クローンES細胞および人口多能性幹(iPS)細胞樹立に関する検討を行い、それらの基盤技術を構築した。



<感染症研究>

霊長類センターでは家系とともに病原体から高度に清浄化された霊長類を用い、エイズ、風疹等の感染症モデルを開発し、感染防御に関わる免疫反応の解析を行った。また感染症に対する、新規ワクチンの開発も行った。



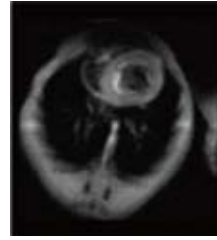
事業・研究の成果

<高品質カニクイザルの繁殖育成>

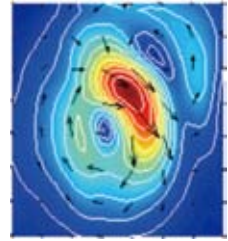
病原体を保持せず、家系を維持した高品質カニクイザルを年平均150頭以上を作出し、カニクイザルの高度SPFコロニーを作出した。

<循環器疾患研究>

霊長類に特化した様々な診断技術を確認し、それらを用いる事により、拡張型心筋症等の新たな循環器疾患モデルを樹立した。さらに、新規診断法の可能性を持つ非接触磁気計測手法等の新たな技術も樹立した。



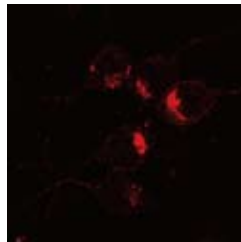
霊長類に特化したMRI撮像等の画像診断技術



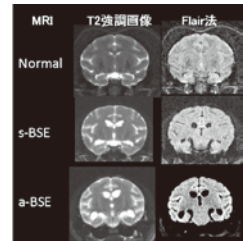
新規電気生理学的診断方法の開発

<脳疾患研究>

アルツハイマー病で見られるAβの蓄積はタンパク輸送機能の低下により、引き起こされることが示され、この輸送経路を改善することによる新規治療法の開発の可能性が示された



BSEを発症した牛の脳乳剤をカニクイザルに脳内接種したところ、約3年の潜伏期で発症が認められた。この発症したサル脳乳剤を継代接種したところ、再現性の高いvCJD早期発症系モデルが確立できた



<幹細胞研究>

カニクイザル・アフリカミドリザルのES細胞を樹立した。またカニクイザル新生児皮膚および胎児肝臓細胞からiPS細胞の樹立、さらに核移植による体細胞クローン胚盤胞の作出に至り、自家移植可能な多能性幹細胞の樹立に関する基盤を構築した。



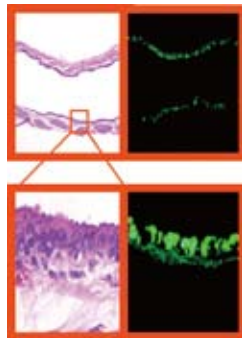
ES細胞



iPS細胞

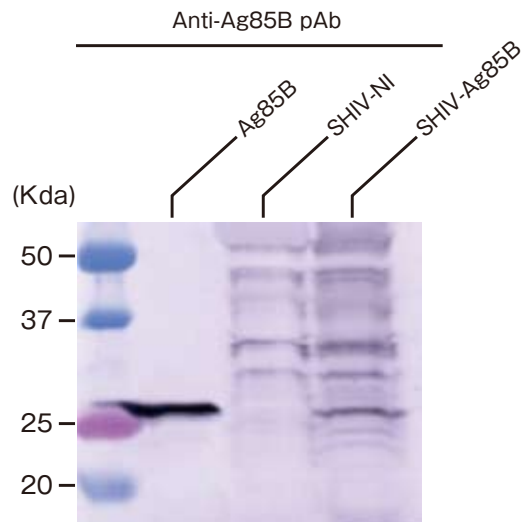
<感染症研究>

多くの感染症が呼吸器等の粘膜から感染を成立させることから、呼吸器粘膜に特異的に感染を示す、ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスをベクターとして、粘膜免疫誘導が可能なワクチンを開発した。



呼吸器胃粘膜特異的抗原の発現

サルエイズウイルス(SIV)とヒトエイズウイルス(HIV)のキメラウイルス(SHIV)のnef遺伝子を取り除き、病原性を除去したウイルスに免疫反応を増強させるアジュバント分子であるAg85Bを組み込み病原性が無く、免疫誘導能が極めて高いエイズ生ワクチンの可能性を示すウイルスを作製した。



妊娠陽性3週カニクイザルに弱毒の風疹ウイルスワクチン株を皮下接種したところ死流産を確認し、さらに流産胎児から風疹ワクチンの遺伝子が検出され、カニクイザルを用いた風疹ウイルスの垂直感染モデルが樹立された。



基礎研究推進事業

医薬品・医療機器の開発を効果的に進めるためには、当研究所が自ら実施する研究に加え、大学、企業、国立試験研究機関等における研究活動を支援し、相互に連携を図りながら研究開発を進める必要があります。

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・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に研究委託を行い、その成果を広く普及することを目的として、厳正な研究評価を行いつつ、研究資金の提供等を行うことで、研究機関や企業における研究開発を支援しています。

事業の概要

医薬品・医療機器の開発にあたり、リスクが高い分野や公的支援が必要な研究分野で研究を公募し、実地調査も含む厳正な審査を経て研究プロジェクトを採択します。研究期間は通常5年（若手研究は3年）になります。

本事業では、採択後も、進捗状況等報告会等を通じて、医薬品開発の知識・経験を有するプログラムオフィサー（研究課題管理者）によるきめ細かい進捗管理を行うとともに、中間評価・年次評価等において、外部有識者による厳正な評価を実施してその結果を翌年度の

研究費配分額に反映させることなどにより、医薬品・医療機器の実用化に向けた研究開発を強力に支援しています。

その過程で、実用化の見込みがなくなった研究プロジェクトについては、研究の継続に当たっての条件付託や研究自体の打ちきりといった措置も行い、公的な研究資金の有効活用に努めています。

なお、当研究所創設からの応募プロジェクト件数及び採択プロジェクト件数は、表のとおりです。また、採択プロジェクトのうち、著しい研究成果を挙げたもの等の代表例は、次に掲載しています。

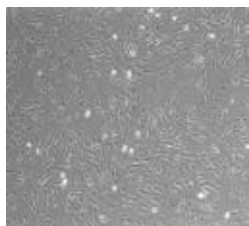
採択年度	平成17年度	平成18年度		平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度
		1次	2次				
応募件数	161	158	98	150	150	138	230
採択件数	24	20	13	16	17	17	21

研究の成果

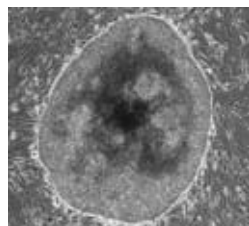
○ヒトiPS細胞の樹立に成功

ヒトiPS細胞の樹立については、平成19年度に史上初めて成功しました。この成果は、医薬品等化合物の安全性を判定する技術開発、再生医療等への応用を通じて、国民の保健医療水準の向上へ貢献することが期待されています。

（平成18年度採択「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」京都大学・山中教授）



成人皮膚細胞



ヒトiPS細胞

（Cell, Vol 131, 862, 2007）

○次世代型呼吸循環補助装置の開発に成功

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

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



○自己免疫疾患に対する治療法の研究開発

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

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

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



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

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

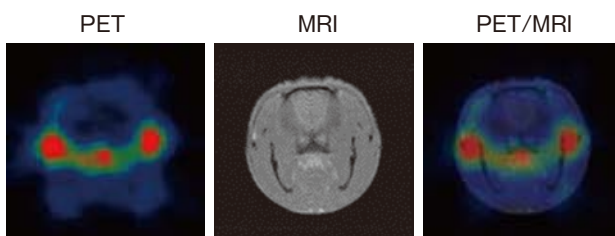


セマフォリン測定システム

○世界初のPET・MRI一体型装置を開発

従来は困難であった、PET(病態の描写に優れた装置)とMRI(組織の描写に優れた装置)を同時に撮像し、一体化した画像を得ることに成功しました。この成果により、悪性腫瘍(がん)の診断精度が飛躍的に高まることが期待されます。

(平成18年度採択「高分解能PET/MRI一体型悪性腫瘍診断装置の開発」大阪大学・畑澤教授)

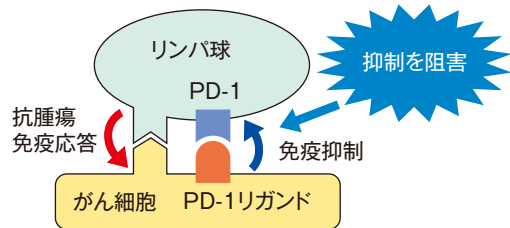


Na¹⁸Fによる標識

○新規がん治療薬の研究開発

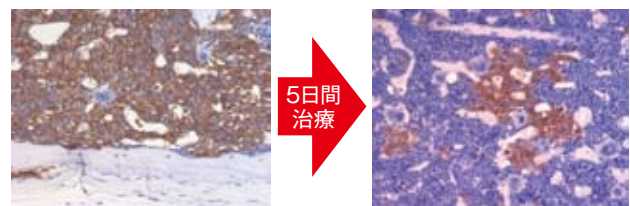
日本人の死亡原因のトップである悪性腫瘍(がん)については、多くの試みがなされているものの、がん細胞が体内の異物排除メカニズムを抑制してしまう現象等のため、有効な治療法の確立には至っていません。この仕組みを解明するとともに、発見した治療薬の候補物質を用いて、製品化を目指した研究を行っています。

(平成17年度採択「PD-1免疫抑制受容体シグナルの阻害による新規がん治療法の開発」京都大学・本庶教授)



また、血液細胞の分化・増殖に関係する酵素に作用する新規白血病治療薬の開発に関する研究を行い、動物実験で治療薬としての有効性と安全性が確認された有望物質を発見しました。

(平成17年度採択「変異チロシンキナーゼを標的とした白血病治療薬の開発」名古屋大学・直江教授)



マウス骨髄における
ヒト白血病細胞

白血病細胞の減少と
正常骨髄の回復

○国際がんゲノムコンソーシアムへの参画

がんの原因となるゲノム異常の全貌を解明する「国際がんゲノムコンソーシアム」に国立がん研究センターと共に参画し、日本の担当分野である肝臓がんの解析を進め、その原因となるおそれのあるゲノム異常を複数発見しました。

(平成20年度採択「国際協調・標準化に基づく包括的ながんゲノム異常データベースの構築と、それを起点とした新たながん生物学・臨床応用研究の推進を目指す研究(日本人がんゲノムプロジェクト)」国立がん研究センター研究所・柴田プロジェクトリーダー)



次世代型高速シーケンサー

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す。優れた研究テーマを応募したベンチャー企業などに必要な研究資金を提供します。

研究テーマの評価では、技術面だけでなく事業化の可能性についても重視すると同時に、成果による収益を本業務の寄与度に応じて納付して頂く仕組みになっています。

採択案件

平成16年度(5件)

研究実施企業名	研究テーマ
アンジェスMG(株)	転写因子NF- κ Bを制御する核酸医薬品のアトピー性皮膚炎治療薬としての開発
(株)LTTバイオファーマ	SOD(スーパーオキシドジスムターゼ)のDDS製剤の開発
(株)グリーンベプタイト	HLA-A24陽性術後放射線化学療法抵抗性の星細胞腫Grade3・4に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチンの実用化研究
テムリック(株)	多発性骨髄腫に対するタミバロテン(TM-411)の臨床第II相試験
ヒュービットジェノミクス(株)	アドレノメジュリンの臨床応用による急性心筋梗塞治療薬の開発

平成17年度(3件)

研究実施企業名	研究テーマ
アルプラスト(株)	間葉系細胞を用いた骨再生材料の開発
(株)オキシジェニクス	救急救命及び酸素治療のための次世代「酸素輸液」の開発
(株)セルシード	角膜上皮幹細胞疲弊症治療を目的とした再生角膜上皮シートの実用化研究

平成18年度(4件)

研究実施企業名	研究テーマ
(株)医薬分子設計研究所	論理的分子設計に基づく難治性肺炎患治療薬の開発
ジェイファーマ(株)	高リン血症治療薬の開発
ナノキャリア(株)	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
(株)ネクスト21	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

平成19年度(4件)

研究実施企業名	研究テーマ
アールアンドアール(株) (現 (株)LOTUS)	5-HT3受容体バーシャルアゴニストの過敏性腸症候群治療薬としての開発
(株)リボミック	多発性硬化症に対するアプタマー-RNA新薬の臨床開発
クリングルファーマ(株)	組換えHGFタンパク質を用いた難治性神経疾患治療薬の開発
(株)日本ステントテクノロジー	アルガトロバンを溶出制御した新規冠状動脈用ステントの臨床研究

平成20年度(3件)

研究実施企業名	研究テーマ
(株)レグイムーン	免疫制御技術を用いた新規免疫抑制剤の開発
(株)イミュノフロンティア	ナノパーティクル抗原デリバリーシステムCHP及び癌/精巢抗原NY-ESO-1蛋白質を複合した難治性食道癌に対する癌ワクチン
(株)ネクスト21	表面処理と形状の最適化による革新的ユニット人工骨の実用化

事業の成果

平成21年度には、収益が得られた案件があった。

希少疾病用医薬品等開発振興事業

事業の概要

助成金交付事業

希少疾病用医薬品等（オーファンドラッグ）として指定を受けた開発企業の申請に対し、その試験研究に必要な経費に充てるための助成金を交付しています。

指導・助言事業

オーファンドラッグとして指定を受けた開発企業からの試験研究等に係る相談に対して、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構と連携して指導・助言を行っています。

認定事業

オーファンドラッグの開発企業が税制上の優遇を受けるための証明書を発行しています。

オーファンドラッグとは？

難治性疾患やエイズ等の医薬品は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことから研究開発投資の回収が困難なため、開発がなかなか行われません。このような医薬品等をオーファンドラッグ(Orphan Drug)と呼んでいます。

事業の成果

右の表に示すとおり、毎年10数品目に助成しています。そのうちの約半数が助成を終了し、製造販売のための承認申請が行われています。さらに、これらは、医薬品医療機器総合機構で審査された後、承認取得に至っており、概ね順調に推移しています。

助成終了から承認取得まで

年度	助成金総額 (万円)	助成件数	助成継続 件数	助成終了 件数	承認申請 件数	承認取得 件数
17	4億6千	14	7	7	7	7
18	8億8千	16	10	6	6	5
19	6億7千	15	5	10	8	7
20	6億8千	12	7	5	2	1
21	6億4千	13	10	3	3	0

平成22年3月31日現在

承認
取得例

高フェニル
アラニン血症

ピオプテン顆粒2.5%
(平成20年承認取得)

必須アミノ酸のひとつフェニルアラニンを代謝する酵素が生まれつき十分に働かないため、フェニルアラニンが体内に蓄積し、身体の発達障害などをおこします。



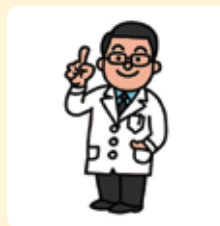
これまで、食事療法をしないと、知能の発達障害、けいれんなどの症状が発現したけど…

新たな治療法により、ツライ食事療法から開放されました。

ムコ多糖症I型

アウドラザイム点滴静注液2.9mg
(平成18年承認取得)

遺伝子の異常により、体の中の代謝物質「ムコ多糖」を分解する酵素がないために、ムコ多糖が蓄積して関節拘縮、骨変形、精神運動発達遅滞など種々の症状が出現します。



これまで、ムコ多糖症の治療は骨髄移植という方法しかなく、骨髄移植は、拒絶反応などの重い副作用を伴うことがありました。

新たな治療法により、関節拘縮、呼吸障害などの諸症状の改善が認められています。

その他

クローン病(アダカラム)、ウィルソン病(ノベルジンカプセル)、HIV(レクシヴァ錠700)、新型インフルエンザワクチン(H5N1)など

医薬基盤研究所設立5周年によせて



京都大学iPS細胞研究所
所長・教授

山中伸弥

この度、医薬基盤研究所、NIBIOが本年設立5年を迎えられましたこと、誠に喜ばしく存じます。私は貴研究所の保健医療分野における基礎研究推進事業に採択され、平成19年1月より研究支援いただいております。研究課題「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」では、平成18年8月に世界に先駆けて樹立報告したマウスiPS細胞を、ヒトでの多能性幹細胞樹立技術に発展させるべく、努力をしまいましたが、平成19年11月には、ヒトiPS細胞の樹立に成功いたしました。これも、本事業での手厚いご支援のおかげであります。改めて、深く感謝申し上げます。その後、世界的な研究競争の中、多能性誘導因子導入法の改善や、iPS細胞樹立を抑制する機構の解明、低酸素濃度培養法などの成果を上げることができました。今年度で当課題は終了いたしますが、iPS細胞の創薬および再生医療への応用に向けて、薬剤候補物質のスクリーニング系の構築と移植安全性の検証に全力で取り組んでまいります。NIBIOの強みは、医薬品開発に係る「基盤的技術研究」「生物資源」「研究開発振興」の3事業を有することにあります。私は「研究開発振興」事業により、上述の研究支援をいただき、一方で「生物資源」事業で男女、様々な年齢の日本人の線維芽細胞株を分譲いただき、iPS細胞技術の汎用性を検証することができました。また、貴研究所の「基盤的技術研究」の研究グループが内閣府 先端医療特区「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築」でiPS細胞の応用を進められており、私が研究代表を務める「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト」と引き続き、連携いただければ幸いです。NIBIOが、Intramural ResearchとExtramural Researchの絶妙なバランスで研究支援している米国NIHと同様、今後も三事業をフレキシブルに運用して、医薬品開発にかかわる技術の発展を力強く後押しされることを祈念して私のお祝いの言葉に代えさせていただきます。

医薬基盤研究所設立5周年によせて



日本製薬工業協会会長
アステラス製薬株式会社 アドバイザー

青本初夫

現在医薬品産業が直面する最大の問題は、多数の既存製品の特許期間終了によるジェネリック製品との競合激化、それを補う画期的新製品の枯渇であろう。

20世紀後半の医薬品開発の黄金時代には薬理学、生化学、分子生物学の進歩の結果として生命プロセス、疾病メカニズムの解明が進み、医薬品創出のターゲットが数多く発見され、それを利用して画期的新製品の創出がなされ、感染症、循環器疾患、消化器病等多くの疾患の治療が進んだ。21世紀にかけて生命科学の進歩は益々加速し、ヒトゲノムの完全解読まで成し遂

げられたが、皮肉なことに創薬研究の効率は低下の傾向を辿り続けた。

シンプルでドミナントなターゲットは消費されてしまい、複合要因によるもの、介入の困難なメカニズムによるものなど薬品による治療が困難な疾病群が取り残され、新薬創出が難度の高いものとなった為である。

しかしながらゲノム、ポストゲノム時代の生命科学はヒトの命の正常、異常状態のベースとなる反応、プロセス、ネットワーク、システムについての膨大なデータを創出、蓄積し続けている。

これらをたくみに組み合わせ、利用し、新規医薬品の創出につなげる新しい方法論の時代が始まりつつある。その為にはこれらのデータ、知見を整理、統合して、医薬品創出・開発研究のための基盤技術として整備することが必須となる。

(独)医薬基盤研究所はこのような時期にtiming良く活動を開始し、参加製薬企業、アカデミア等組織の壁を越えて連帯体制を構築し、上記の目的達成の為”橋渡し研究”の成果を挙げた。

”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”は医薬品創出研究の中で困難、かつ重要な安全性の確認、保証のための方法論の基盤形成に貢献し、日本学会会議会長賞を受賞した。また、iPS細胞から脂肪細胞、骨芽細胞への高効率分化誘導技術の開発、薬用植物データベース、難病研究資源バンク事業等創薬基盤の整備に貢献した。更にリンパ球移動のナビゲーション機構の発見等ユニークな研究を支援、研究開発振興にも成果を見せている。

彩都という若干地理的に不利な地にあっても、山西理事長の見識、リーダーシップと所員の努力により成果をあげ、更なる発展が期待される。

研究施設とその所在地



医薬基盤研究所 (本所)

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6-8

電話:072-641-9811 (代表)

薬用植物資源研究センター

筑波研究部

〒305-0843 茨城県つくば市八幡台1-2

電話:029-838-0571 (代表)

筑波研究部和歌山園場

〒649-1324 和歌山県日高郡日高川町土生1205-1

電話:0738-22-0497 (代表)

北海道研究部

〒096-0065 北海道名寄市字大橋108-4

電話:01654-2-3605 (代表)

種子島研究部

〒891-3604 鹿児島県熊毛郡中種子町野間松原山170070-2

電話:0997-27-0142 (代表)

霊長類医科学研究センター

〒305-0843 茨城県つくば市八幡台1-1

電話:029-837-2121 (代表)

URL <http://www.nibio.go.jp/>

終わりに

医薬基盤研究所が設立した平成17年は、5つの研究プロジェクトで出発し、彩都ライフサイエンスパークに立地企業も少なく、創設時の皆様におかれましては、試行錯誤の中で色々とお苦勞されたことと思います。

5年を経た現在では、約450名のメンバー、10研究プロジェクトとなり、「研究」「資源」「振興」の各事業も順調に発展することができました。これも、基盤研を支えていただいた各界の皆様のお陰であり、深く感謝申し上げます。

恒例となりました、年末の所内成果報告会等は、毎年増えていく所内メンバー間の親睦を深める貴重な場であり、このような機会を通じて基盤研内の交流を深めて総合力を発揮してまいりたいと思います。

また、設立当初から実施している「一般公開」では、毎年600名以上の地域の皆様にご参加いただき、研究成果を発表するフォーラムも多数開催するなど、地域交流、情報発信にも積極的に取り組んで参りました。

この度、これまでの基盤研の活動全般について、多くの皆様にご知っていただくためのコミュニケーションのツールとして、「第1期レポート」を編集しました。

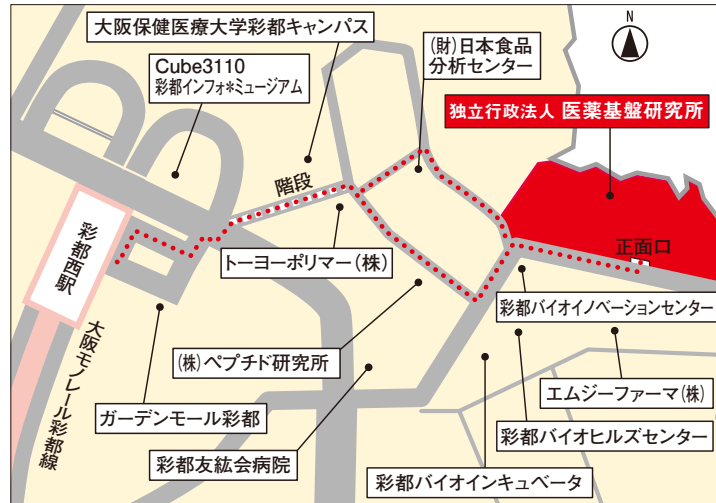
基盤研は発展途上の「若い」機関であり、若い研究者が多いことから、是非多くの皆様にご覧いただき、基盤研の将来について忌憚のないご意見、アドバイスをいただきますようお願いいたします。

今後とも基盤研は日本の「ライフ・イノベーション」の中核拠点として、発展・成長してまいりたいと思いますので、何卒皆様のご支援を賜りますようお願い申し上げます。



平成22年6月
医薬基盤研究所 一同

独立行政法人 医薬基盤研究所 案内図



独立行政法人 医薬基盤研究所 現地ルート図 Map of Saito, Osaka



交通のご案内

- 【電 車】 北大阪急行「千里中央」駅下車
大阪モノレール『彩都西』行き乗車 (所要時間 19分)
終点『彩都西』下車 徒歩 10分
- 【タクシー】 「千里中央」駅から約 20分、「北千里」駅から約 15分
- 【自家用車】 名神高速道路 茨木インターから約 15分
吹田インターから約 15分